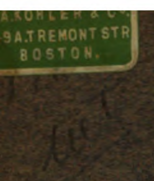
Histologische und histopathologische Arbeiten über ...

Franz Nissl, Alois Alzheimer




9A.TREMONT STR
BOSTON.



HISTOLOGISCHE

UND

HISTOPATHOLOGISCHE ARBEITEN

ÜBER DIE

GROSSHIRNRINDE

MIT BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER PATHOLOGISCHEN ANATOMIE DER GEISTESKRANKHEITEN

HERAUSGEGEBEN

VON

FRANZ NISSL,

PROFESSOR DER PSYCHIATRIE IN HEIDELBERG.

ZWEITER BAND.

MIT 37 TAFELN.



JENA.
VERLAG VON GUSTAV FISCHER.
1908.



INHALT.

On the Phenomena of Repair in the Cerebral Cortex,—a study of mesodermal and ectodermal activities following the introduction of a foreign body.

By

Clarence B. Farrar,
Sheppard-Pratt Hospital, Baltimore.

With 10 Plates, including 48 pen reproductions, 7 microphotographs, and 8 schemata.

It has been the object of this study to follow the successive changes which take place in the surrounding tissue-elements, especially the mutual relations of mesodermal and ectodermal constituents, and of elements from the bloodstream after the aseptic introduction of a sterile foreign body in the cerebral cortex. We shall have therefore to concern ourselves chiefly with the activities which develop in the pia and in the cortical blood vessels as well as with their derivative elements within and surrounding the foreign body.

For the experiments rabbits were used and the *technique* was briefly as follows.—After the dura had been exposed by means of a trephine 0,5 cm in diameter a single cut was made through dura, pia and cortex but not extending indo the white matter. Especial care was taken to avoid establishing a communication with the ventricle. In the opening thus made in the cortex small platelets of elder marrow, 40 μ thick, were introduced. The discs of bone were then returned to their places and the wound closèd. With each animal four such platelets were placed in the cortex at one operation, two in each hemisphere, in order to furnish material for various fixing agents. The series included eleven animals which were killed after thn following progressively increasing intervals,—6, 12, 18, 24, 30 hours, 2, 3, 4, 8, 12 days, and 4 weeks.

It must at once be admitted that the material thus obtained, although fairly considerable, is by no means sufficient for a

complete unterstanding of the reparative process. In the first place the end-stage is lacking. Corresponding material would require a series of experiments extending over many months, and which will be undertaken later. For our present purpose however this defect is relatively slight inasmuch as the processes which chiefly interest us are accomplished within the first week after operation. In the second place the intervals determined at which the animals were killed are decidedly too long. They suffice indeed for defining in general the various stages in the histopathological process, but are quite inadequate for the following through of finer details. The complete life history, therefore, of all the elements coming into consideration, with the minutiae of the successive stages, can not from the present series of experiments be given. This end were only attainable through a series in which the intervals of observation, particularly during the first two or three days, should not exceed a half hour or an hour. Thirdly, the experiments have shown that the individuality of the animal, and the precise manner of the operation have both an appreciable effect on the result, and that, although the utmost care may be taken to insure a uniform technique, there are inevitably slight variations present which are not without influence upon the subsequent histopathological changes. To throw out completely these sources of error it would be necessary for each experiment to make use of several animals as nearly similar as possible in age and general condition, and to operate with extreme uniformity. In spite however of all these indisputable defects, the experiments have led to interesting and not unimportant results. It is moreover by exactly such means that questions for subsequent investigation can be more nearly defined.

As *fixing agents,* Alcohol, Sublimate, Potassium bichromate and Formol were employed. For the general purposes of cytological study alcohol or sublimate is to be preferred, formol avoided. Especially as a fixative for the ectodermal cellular elements of the cortex, above all for the ganglion cells, formol is practically of no value. It is of service in the preparation ef tissue for various staining methods for the white and red blood elements, indeed for showing leuco- and lymphocyte granulations it is to be preferred to all other fixing agents. It can further be used in case of need for the study of mesodermal tissue — the constituents of the vascular system and of the pia, with their derivatives, but even here alcohol gives more satisfactory results — while in revealing the

structure of nervous elements, with a minimal amount of artificial change, the latter is incomparably superior. For WEIGERT's myelin sheath stain, bits of material were hardened in the oven in a saturated solution of potassium bichromate.

Of the various *staining methods* to show the structure and relations of the mesodermal elements, the NISSL method is the most satisfactory. It is peculiarly adapted to our study owing to the fact that methylene blue has a special affinity for protoplasmic cellbody and processes, in the structure of which it reveals the minuter details with a delicacy unapproached by any other stain. The method is however not without its disadvantages. As the material must be cut unimbedded, the platelets of elder marrow are very readily dislodged from the sections. To avoid this accident it is advisable to stain direct from the knife. Sections which are allowed to remain in alcohol until cutting is completed roll up immediately and in the subsequent handling easily lose their platelets. If, on the other hand, as soon as a section has been obtained in which the passage of the knife has not dislodged bits of the necrotic tissue or of the platelet, the section is brought at once from the knife into the staining solution, it is usually possible to keep it intact during the further manipulation. This point in technique is important in view of the fact that material from the rabbit's hemispheres, on account of the actual thinness of the grey substance, is more difficult to cut than are corresponding pieces from the human cortex. With the utmost care it was impossible to obtain perfect sections under 13—15 μ in thickness. 10 μ sections through the operated region were to be had only from imbedded material. For this purpose alcohol, sublimate and formol tissue was used. The best results were obtained from material fixed for 15 min. in a Sublimate-chloroforme-aceticacid-alcohol mixture (OHLMACHER's method), and subsequently hardened in 96 % alcohol, Iodine being added to the first alcohol to hasten removal of the sublimate. Sections from such material were stained with saturated solutions of Thionin and Kresyl Violet. The former gives pictures which correspond in general with those of methylene blue preparations, while Kresyl Violet has a special affinity for nuclear contents, leaving the structure of cellbody and processes less satisfactorily revealed. Thionin and Kresyl Violet may therefore be used to good advantage as complementary stains. In many instances where it was necessary to make a little material serve a number of purposes, an alcohol block was first mounted

for free sections, and afterward imbedded in celloidin. Sections were thus obtained which could be used for various of the more important staining methods, particularly HEIDENHAIN's Iron-Alum-Haematoxylin method for nuclear structure; VAN GIESON's method for the constituents of vessel walls and other connective tissue derivatives, especially collagenous fibres; and WEIGERT's Resorcin-Fuchsin method for showing elastic tissue. For the myelinated fibres, material impregnated with Chrome salts was stained after the WOLTER's modification of WEIGERT's method.

The simple introduction of a sterilised foreign body into the cortex as was the case in these experiments, causes a relatively slight injury to the adjacent tissue, in comparison with other operative attacks, such as piercing with a glowing needle, freezing with Ethyl chloride, or injecting corrosive substances. Both the regressive and progressive changes in the region of the foreign body are in general less intense and develop more gradually than after injury to the cortex by the other methods named.

The processes which succeed each other from the moment of attack until the necrotic tissue has been removed, a cicatrix formed, and the biological equilibrium thus reestablished, may conveniently be considered in three groups, corresponding to three more or less well defined time intervals, as follows,

(1) *First Period*, embracing the first hours after operation, and characterised by engorgement of the surrounding bloodvessels and a gradual accumulation of leucocytes in the meshes of the platelet.

(2) *Second Period*, characterised by progressive changes in mesodermal and glia elements.

(3) *Third Period*, expressing the termination of the mesodermal proliferation, and simultaneous regressive changes in the glia.

The present experiments have chiefly to do with the phenomena of the first two periods. It is obvious that the process is, strictly considered, a gradual and unbroken one whose stages merge imperceptibly into each other. Taking into account however the sum-character of the changes at definite intervals, one is justified upon didactic grounds in thus distinguishing an initial period of stasis, and a following period of proliferation.

In considering the microscopic pictures, we shall further distinguish, for facilitating description, three zones in the operated area.

(1) *The foreign body itself* (A in Plates V to IX and in the Schemata).
(2) *Marginal zone* (B) corresponding to the necrotic tissue immediately surrounding the Platelet.
(3) *A limiting zone* (C) between healthy and necrotic tissue, representing the original site of the progressive changes on the part of the cortical mesodermal elements and of the glia.

Inasmuch as our interest lies principally in the *progressive* changes of the tissue constituents following operation, and especially in those in elements of *mesodermal* origin, we shall leave out of consideration the alterations which take place in the ganglion cells. The progressive changes in the glia will also be taken into account only in so far as seems necessary for the general unterstanding of the entire process.

PASSIVE PERIOD (STASIS).

The haemorrhage incident to the operation fills at once the artificial defect in the cortex, and in the cavities of the platelet are to be found exclusively red and white blood corpuscles which present at first the normal circulatory relations to each other. Very soon however the white elements, particularly the polymorphonuclear leucocytes, show a decided increase in number, while the red blood cells remain apparently stationary. In the tissue directly damaged by the attack follow at once degenerative changes in ganglion and glia cells, accompanied by vessel dilatation, minute haemorrhages, and the presence of migratory white blood elements. In the third zone (limiting zone) the tissue is less injured and passes imperceptibly into normal cortex. Wandering cells are not observed in this region, or occur at most singly here and there in the neigbourhood of vessels.

vi hours after operation the picture is therefore as follows (Plate V. Schema 1): The cavities of the *platelet* are filled with relatively well preserved blood cells. The leucocytes are already markedly increased in number and tend to lie by preference closely along the septa of the foreign body. As in leucocytosis commonly, the great majority is made up of the polymorphonuclear type. Among the lymphocytes are to be found elements here and there whose nuclei already begin to show with considerable distinctness the characters of *plasma cell nuclei.* (Pl. I. Fig. 1.) These elements possess a small round or oval nucleus with thick nuclear membrane, close on the inner surface of which lie, in sec-

tion, 6—10 coarse irregular chromatine clumps. A central spherical nucleolus is usually observed, which is somewhat larger than the peripheral clumps and stains more intensely. This is a relation particularly characteristic of plasma cells, where one finds that the nucleolus and the peripheral nuclear chromatine masses have different tinctorial reactions, the former presenting a color tone similar to that of the deeply staining cell body. In the young forms here considered the cell body is still undeveloped, stains faintly and differs in no appreciable way from that of ordinary lymphocytes. Other forms again, with or without marked nuclear characteristics, show a protoplasmic cell body which has increased in size and begun to take up the stain, revealing a coarsely granular or spongiose structure. (Fig. 1. b.) Where a great number of white blood cells can be observed together and the wide range of minute morphologic variations considered, which they present very soon after accumulating in the operated area, the transition from lymphocyte to plasma cell appears to be a comparatively short one. Many varieties of assumably transition-forms are to be met with; elements which in other respects correspond exactly with those which are unmistakably lymphocytes show a nuclear structure undistinguishable from that of true plasma-cells; while in a somewhat later stage undoubted plasma cells are occasionally found whose nuclei retain more or less the characters of the lymphocyte nucleus. The latter normally shows no well marked peripheral ring of chromatine masses, and their formation appears as a rule to be characteristic of the earliest stages in the development of plasma cells. Such modified lymphocytes or *Plasmazellenanlagen* are found at the six-hour period almost exclusively in or near the pia at the site of operation and in the pial vessels penetrating the cortex. Exceptionally one may occur also in the platelet and in the marginal zone. Nowhere however at this time are typical forms with the morphological features of fully developed plasma cells to be seen.

Mast cells are also very rare at this early period, and when present are to be looked for in the pia.

In the platelet *fibrin* strands are rapidly formed, and after six hours are present in great numbers stretching between the septa in all directions and often thickly beset with *blood platelets*. The latter are also often seen lying within degenerated erythrocytes.

For some distance from the wound on all sides the *pia* is increased in thickness owing to dilatation of its blood vessels, and

widening of the connective tissue spaces themselves (Pl. V. 10), containing a considerable number of leucocytes. The proliferative changes present are still so slight that they contribute very little to the increased thickness of the pial cross section. Such *progressive connective tissue changes* are shown in Plate I. Fig. 6, drawn from a field corresponding with the point 12, Plate V, when the pia retains its normal position overlying uninjured cortex. In the large somewhat irregular oval vesicular nuclei the granular chromatine network is distinctly visible and contains one or more coarser points, usually peripherally situated. The cell body is also beginning to develop. Faintly staining wisps of protoplasm are seen stretching from the nuclear poles, sometimes dividing, but visible only for a short distance. Among these cells can be demonstrated in van Gieson preparations occasional *collagenous connective tissue fibres* stained by the acid Fuchsin; they take an undulating course and may now and then be seen penetrating the outermost spaces of the platelet. Such fibres are however never found far from their cells of origin. At this point in the pia we recognise therefore the first stage of mesodermal proliferation. In the cortex itself progressive changes so well marked are nowhere present at this time.

Marginal zone (B). In this area one finds only regressive tissue elements and wandering cells from the blood stream, chiefly leucocytes. The degenerative changes in the ganglion and glia cells are not specifie and correspond in general with those following other methods of operative attack upon the cortex. Normal capillaries are not infrequently seen in the marginal zone, sometimes in immediate proximity to the foreign body (Pl. I. Fig. 3); likewise occasionally larger vessels, dilated and filled with blood. In the microscopic picture the marginal zone affords a striking contrast to the surrounding tissue from the facts that it is fairly well defined and that its elements are universally small and intensely stained. Here both glia (Pl. V. 2) and nerve cells (Pl. V. 1) are as a rule enormously shrunken and in a rapidly regressive condition. In many cases the nerve cell nucleus can no longer be distinguished from the deeply stained cell body (v. Pl. V. 4) and in a still further stage the whole element is so shrunken that it is often impossible to separate ganglion from glia cells. In the adjacent *limiting zone* on the other hand where the tissue has suffered only indirectly, the elements are normal in size or sometimes swollen (Pl. V. 5) and retain a normal color reaction.

The *marginal zone* shows the results of a direct destructive agency through which its elements have been so damaged that reparation is impossible. They maintain therefore during the subsequent process an absolutely *passive* position, and are gradually removed from the field through the agency of new elements entering from the *limiting zone* whose part in the reparatory process is par excellence an *active* one.

Progressive changes on the part of the *glia* are still very slight. Numerous forms occur however in the marginal zone, but especially in the limiting zone, which evidently represent the earliest stage of proliferation (Pl. V. 7—9). Such elements possess a large extremely pale nucleus of round or somewhat irregular outline and containing 1 to 3 dark, usually marginal, granules, and a number of finer, fainter points and lines making up an incomplete nuclear reticulum. No distinct cell body is to be made out. Developing traces are nevertheless present in the form of a nebulous appearance about the nucleus which may show suggestions of radiating processes, and which consist of a multitude of minutest granules lying irregularly closely together, but thickest near the nuclear membrane. These particles are however so pale and indistinct that it is practically impossible to determine the distance from the nucleus at which they cease. The shadowy form of the developing processes simply fades in the surrounding tissue leaving one unable to fix the limiting point. Such glia forms are found on all sides at considerable distances from the seat of injury, but the changes are clearest in the neighbourhood of the platelet, particularly in the deep layers of the cortex and in the white matter directly under the lesion. Fig. 5. Pl. I. shows an exceptionally advanced glia cell in the white matter, and its relations with the proliferating cell bodies of the endothelial elements in a fine capillary.

Blood Vessels. The chief proliferative activity of the vascular elements is to be observed in the smaller vessels, particularly the capillaries, and the latter on account of their simplicity of structure offer the most favorable conditions for study. In considering the vessel changes two contrasting facts become at once apparent:— (1) in the marginal zone, even in the immediate vicinity of the platelet are to be found capillaries morphologically perfectly normal; (2) on the other hand, vessels in proliferation, although most frequent and advanced in the limiting zone, are by no means confined to this zone but occur, as in the case of the progressive

glia nuclei, on all sides, often far removed from the site of the lesion.

Under *normal conditions* the endothelial tube presents in longitudinal section simply as two fine, parallel, scarcely perceptible lines, between which occur at fairly regular intervals single oval nuclei, their diameter corresponding roughly to about one-half the capillary circumference (Fig. 3. Pl. I; Fig. 11. Pl. V.). The endothelial cell body remains quite invisible. The nucleus is bounded by a delicate membrane which in section has a finely granular appearance, and the nuclear content shows with the same technique a widely varying intensity of staining. In the majority of cases however it stains relatively faintly, and in such condition, which may be taken as representing the normal equivalent, shows a slightly granular structure with faintly indicated reticulum. Two or three of the granules are commonly larger and more deeply stained than the others and lie in the long axis of the nucleus parallel with the capillary walls. One or two slight longitudinal folds and a secretory vacuole are also particularly characteristic appearances. Inasmuch as the endothelial nuclei belong to the cells which make up the capillary tube, they are never found reaching beyond its walls, being always bounded without by the elastic membrane. Adventitial nuclei can always be distinguished from endothelial, should morphological characters fail, by the fact that the former lie entirely outside the capillary wall, so that in favorable sections a distinct space presents between the adventitial nucleus and the elastica which represents the vessel wall. (Fig. 4. Pl. I.) This point is important to remember, since the adventitial and endothelial nuclei in certain stages of proliferation have been considered indistinguishable. In the capillaries however, adventitial nuclei are comparatively rare, occurring singly at very wide intervals, and have obviously a far less important part in the progressive changes of the vessel wall than the endothelial elements.

The earliest signs of *endothelial proliferation*, although very slight, can be seen in neighbouring capillaries six hours after introduction of the foreign body into the cortex. They consist in an alteration in the cell body substance through which its structure immediately surrounding the nucleus becomes visible. (Fig. V. Pl. I.) One sees traces of an extremely pale irregular meshwork in which the cavities are imperfectly closed and the septa composed of most minute granules. The staining is usually deeper and the relations

most distinct in the angles where the endothelial nuclei join the line of the capillary wall. The nuclei themselves stain a little more deeply than usual in a normal condition and contain slightly more chromatin. Vacuoles are seldom met. The cell body changes, as has been said, are found as yet only close to the nuclei, and the vessel wall in the intervals between the latter shows no departures from the norm. In the reproductiou (Fig. 5) the details are unavoidably shown somewhat more distinctly than they appear in the preparation. As has been noted in the case of the glia, the first distinct signs of mesodermal proliferation, after those described in the pia, are to be found in the lowest levels of the cortex and especially in the medullary substance directly underneath the site of the platelet.

XII HOURS AFTER OPERATION. The observed phenomena are still those of stasis and the chief alteration in the microscopic picture as compared with that of the preceeding stage is due to the further advanced *degeneration of the ganglion cells* of the marginal zone. Many have disappeared entirely from the field and of others there remain only a few isolated granules occupying the site of the nucleus, and the remnants are often recognised as those of a nerve cell only through the persistence of the *polar bodies* of the nucleolus, which maintain their relative position even when no trace of the nucleolus can any longer be made out. A practically universal change in the ganglion cells in the vicinity of the lesion, but lying usually outside the marginal zone, is the characteristic degeneration with the formation of *minute rings* from the broken down substance of the cell body. This process when combined with shrinking of both nucleus and cell body and loss of dendrites often renders the element all but unrecognisable. The form represented in Fig. 7. Pl. 1 has lost nearly all resemblance to a ganglion cell; the nucleus has become very small and stains so intensely that the two nucleoli are barely visible, the structure of the cell body however corresponds exactly with that of undoubted ganglion cells on all sides in various stages of degeneration with ring-formation.

In the *platelet* itself the number of white blood corpuscles has somewhat increased and at the same time regressive changes in the leucocytes are not uncommon. Modified forms of lymphocytes *(Plasmazellenanlagen)* are fairly numerous but adult plasma cells are not yet present. Fully developed *Mastzellen* on the other hand are frequently met with, not only in the pia and the meshes of the

platelet but also in the surrounding zones. Singly, they are even found some distance outside the limiting zone among the elements of nearly normal tissue. Occasionally a mast cell is seen in the shrinkage space of an altered nerve cell,—a relation often met with in the case of leucocytes. The latter however do not appear to wander as far from the site of the lesion as the mast cells, and in our preparations were not found outside the limiting zone, except rarely in relation with a blood vessel. Mast cells beside occurring singly in the tissue surrounding the platelet were now and then found in groups where in a single immersion field from 6 to 12 elements could be counted.

As in the case of the plasma cells, the wandering mast cells here under consideration apparently issue from the blood stream. A number of observations speak for this origin. As has been mentioned the earliest mast cells are found in or near the pial blood vessels and connective tissue spaces. Among such forms one often sees an element whose nucleus is identical with that of a polymorphonuclear leucocyte, but whose cell body already contains a number of intensely staining granules, (quite black in methylene blue preparations) such as are found in typical mast cells, only as a rule in greater number in the latter. (v. Fig. 8. b. Pl. I.) In the immediate vicinity of these forms with few granules can be demonstrated others in which the granules are so numerous and lie so closely together that they can no longer be distinguished as such and the cell appears as a black irregular mass. Only on the periphery can a number of separate granules be made out, furnishing evidence as to the structure and nature of the element. (cf. Fig. 8. c.) In the cells whose protoplasm contains but few granules it is regularly observed that the latter appear earliest close to the nucleus, in its bends and in the clefts between its various parts, thus often obscuring its polymorphous nature. Similarly in typical fully formed mast cells the nucleus is usually to thickly beset with granules that its contour is very difficult or impossible to define. Between the mast cell on the one hand and the basophilic polynuclear leucocyte on the other, numerous intermediate forms occur which suggest morphologically a transition from one type to the other. Against this assumption were perhaps the fact that the granulation of the basophilic leucocyte is finer than that of the mast cell, and yet as is well known the mast cell granules vary greatly in size and fine ones are found among the large, while in the leucocyte coarse granules are also to be seen.

Another possibility, morphologically more plausible perhaps, inasmuch as the discrepancy in size of the granules does not arise, is that the mast cells represent altered eosinophiles. However the case may be, the haematogenous, i. e. the leucocytic origin of the definite type of mast cells with which we here have to do seems at least clearly indicated.

Concerning the *neuroglia* it is to be noted that the large pale nuclei which in the preceeding period were regarded as representing the first stage of proliferation now show more definite signs of progressive change. In general the chromatine content has increased and the two or three peripheral clumps appear a trifle larger and more irregular; now and then a faint nuclear reticulum can be made out. These changes although unmistakable are nevertheless extremely slight, the nuclei are still very pale, often somewhat irregular, with a membrane sometimes scarcely discernable. A corresponding gradual alteration is likewise apparent in the cell body. Its composing granules have increased in number and traces of processes have therefore become more distinct and can be followed for a little greater distance from the nucleus. It must still be emphasised however that the cell bodies of these early forms are extremely indistinct, often just above the limit of vision, and that while their dimensions are slowly widening the processes become so delicate at a distance from the nucleus that their outer limits escape the closest observation. Moreover *all* the glia cells in the operated region do not show the proliferative changes above mentioned. Many progressive nuclei are found, around which no protoplasmic cell body or processes are yet visible. As a rule the changes in the glia cells are less pronounced in proportion as their distance from the site of operation increases. These changes are strikingly different in preparations treated with different staining fluids. Taking always methylene blue preparations as a standard of comparison one finds that the developing protoplasmic processes of the glia cells can be followed for a considerably greater distance from the nucleus into the surrounding tissue, often twice or thrice as far, as in similar sections of the same period stained with thionin or kresyl violet.

Progressive glia cells occur regularly in relation with the blood vessels. The nuclei lie near the vessel wall, frequently in the perivascular space, and send out processes in all directions. Those which grow toward the vessel wall lose their identity upon reaching it. At the place of meeting a faintly indicated imperfect

meshwork can be demonstrated, but from its morphological characters it is impossible to say how much belongs to the glia and how much to the proliferating endothelium. (cf. Fig. 5. Pl. I.)

It has been said that in the platelet the total number oı white blood corpuscles is somewhat increased and that at the same time a certain number is undergoing regressive changes. As regards frequency three chief types of degeneration can be recognised,— (a) *shrinkage and distortion of the nuclei of polymorphonuclear leucocytes;* (b) *pyknotic regression of the cell body of polynuclear leucocytes;* (c) *degeneration of the cell body of the large mononuclear leucocytes and transitional forms.* In the *first form* of degeneration the cell body soon disappears, the various parts of the nucleus tend to receed from each other, at the same time maintaining their connections, and there result the bizarre, elongated, intensely staining nuclear figures which are characteristic of this process. (Pl. I. Fig. 10.) Much commoner is the so-called *pyknotic degeneration* which is also particularly frequent in the marginal zone. The various stages of this process appear to be roughly as follows: In the first place the cell body granulation loses its specific tinctorial reaction with elective stains, and the entire cell body takes up basic stains fairly uniformly, but with greater intensity toward the periphery. Here soon appear small deeply staining spherical masses — with thionin deep red, with methylene blue nearly black — which gradually increase in number while the ground substance of the cell body becomes progressively paler, until one sees at length only a number of spherules, 6 to 12, varying greatly in size and grouped irregularly around the nucleus. Cell outlines disappear, the nucleus begins to fade, at first in its central parts, the spherules gradually separate, the nucleus disappears altogether, and there remains finally only a number of spherules which have lost all relation to each other and may become widely scattered in the surrounding tissue. (v. Pl. I. Fig. 9. a—f., also Fig. 8. d.) The *degenerative changes of the mononuclear leucocytes* are less easily described. The nucleus becomes somewhat shrunken and angular, stains more deeply, and the nuclear membrane appears irregularly thickened. The cell body on the contrary remains faintly stained and shows no constant characteristics. Often it appears nearly homogeneous with indistinct lighter and darker areas and extremely irregular contour, the margin often appearing ragged and in places so pale that the outline of the cell can no longer be completely made out. In other cases the cell body has

a granular structure; still again one observes a number of imperfectly developed rings representing the broken down cell substance, a phenomenon to which attention has already been called as particularly characteristic of degenerated ganglion cells of this period. Exceptionally indications of *vacuolisation* are seen in the cell body protoplasm, an appearance which becomes a chief characteristic later and may occasionally lead to difficulties in the recognition of freshly developed *Gitterzellen*. (v. Fig. 9. g.)

As in the previous stage, an insignificant number of *connective tissue cells and fibres* is found in the platelet in the immediate neighbourhood of the pia. They maintain the same relations as before and show no appreciable increase.

The changes in the cortical *blood vessels* require but a word. The endothelial cell bodies have become a little farther visible on each side of the nuclei and the protoplasmic meshwork appears a bit distincter. What has been said of the glia applies however equally here, and the progressive changes, although certainly appreciable, still represent only the minutest beginnings.

XVIII HOURS AFTER OPERATION one observes in addition to the previously described changes three chief phenomena:

(1) *An increasing number of pial mesodermal elements in the neighbourhood of the platelet;*
(2) *The simultaneous appearence of Gitterzellen;*
(3) *The development of a second category of progressive glia cells— the Increase-type.*

The *pia* in the neighbourhood of the injury has now increased considerably in thickness as a result not only of the previous factors — dilatation of the connective tissue spaces and vessels and occupation by leucocytes and lymphocytes — but also of a definite mesodermal proliferation. The pial connective tissue cells already described (v. Fig. 6. Pl. I.) have undergone a very appreciable change; the large vesicular nuclei are richer in chromatine, contain two or three larger clumps, and a fine nuclear reticulum is often clearly visible. The endothelial nature of these nuclei is still plainly recognisable and often elements are met which are morphologically almost identical with their kindred forms in the capillaries of the cortex. From the connective tissue cells run delicate, pale, finely granular processes whose structure often reveals a minute meshwork. The general direction of these processes is parallel with the surface of the pia, they frequently divide, and anastomose richly with branching processes from other

nuclei. The picture is simply that of so-called *embyronic connective tissue* which rapidly develops in the pia when the latter is injured and tends gradually to force its way into neighbouring necrotic areas. Thus far the new tissue is still to be found however only in the pia and in the directly adjoining spaces of the platelet, where its origin and connection are unmistakable.

A section of the thickened pia where its cut surface is in relation with the foreign body (v. Pl. V. 12) is shown in Fig. 1. Plate II. One recognises at once *four morphologically different cell forms.* The thickness of the pia is chiefly accounted for by the numerous vesicular *endothelial* nuclei with their pale richly branching and anastomosing processes which have just been considered (a. Fig. 1). In this meshwork a good number of collagenous fibres are already present as revealed in van Gieson preparations. On the outer surface of the pia one or two rows of endothelial cells are found in which both nucleus and cell body are richer in chromatine than in the underlying elements. The two stout polar processes show less tendency to divide, and the cells separate themselves more or less completely from the ground connective tissue reticulum (b). They represent evidently merely a differentiated form of the common type and present the characters of typical *fibroblasts* which are met from now on in increasing numbers. These differences between the superficial elements and those deeper in the pia are constant, but transitional forms can often be demonstrated (e). The third cell type (c) is found among the large pale elements, although less common than they, and its processes also help to make up the connective tissue reticulum. The nucleus is smaller and more irregular and angular than those of the first type; it is commonly comewhat elongated and stains so intensely that little or nothing of its structure can be recognised. Immediately surrounding such nuclei the meshes of the protoplasmic reticulum are often finer and more numerous than elsewhere. These dark shrunken nuclei have the appearance of being in a markedly *regressive* condition and represent possibly a later stage in the life history of the connective tissue elements we have been considering.

The fourth cell type (d) constitutes the early transitional forms from pial connective tissue (endothelial) cells to *Gitterzellen* (epithelioid cells, fat granule cells). They stand in less intimate connection with the surrounding elements than is the case with the primary connective tissue cells. A fine protoplasmic meshwork of

fairly circumscribed form surrounds the nucleus, commonly showing a connection with the ground reticulum at one or more points. Not infrequently the meshes of the cell body have the appearance rather of a series of vacuoles lying closely together and encroaching upon the nucleus which thus seems to depend in form and size upon the disposition of the vacuoles in the cell body.

These developing *Gitterzellen,* so called from the lattice-work appearance suggested by the protoplasmic meshwork of their cell body, which are the earliest observed in our experiments, like the plasma cells and mast cells, come first to light in the pia. Whereever a cleft exists between layers of the thickened pia affording room for development and separation, they may be found; especially are they to be looked for on the inner surface of the pia, where between pia and cortex even at this early period of eighteen hours, several well differentiated gitter cells have been regularly found, while nowhere else in evidence. They are in general a little smaller than the gitter cells which appear later in such great numbers both in the foreign body and in the surrounding cortex. Two morphologically distinct cell types therefore, fibroblasts and gitter cells, can be traced to a single origin—the pial connective tissue elements. Their relation to the mesodermal constituents of the *cortex*, the blood vessels, will come up later for consideration.

Under *progressive changes in glia cells* two processes are to be distinguished,—(a) *simple proliferation,* through which the whole element increases in size, a considerable protoplasmic cell body appears and gives off numerous radiating processes which either gradually lose themselves through repeated division, or attach themselves on the walls of blood vessels or form a syncytium together with other like elements. From the growing cell body may later be differentiated glia fibres which may or may not remain in connection with their cell of origin; (b) *cell division,* through which the total number of elements is increased rather than the mass of the individual cells. The progressive changes thus far noted in the glia cells belong apparently all to the same group, and represent the earliest stages of simple proliferation. The second type of progressive change is met now for the first time—the *initial stage of cell division.* The nuclei showing this process are still very rare. They are smaller, more regular in outline and contain much more chromatine than in the pale proliferating cells previously described. The granules are fairly large and irregularly distributed

through the nucleus, showing however a strong tendency to arrange themselves along the membrane, as a result of which the nucleus acquires a dark distinct periphery strongly in contrast with the simple proliferative type. Nevertheless the nuclear membrane is extremely delicate and it is sometimes impossible to detect it bridging the spaces between the peripheral chromatine clumps. Often in the centre of the nucleus a number of granules grouped together form a dark irregular chromatine mass. As a rule no cell body can be demonstrated.

The pictures of these two processes although essentially different do not justify the conclusion that they represent two forms of development from the beginning distinct and mutually independent, or express the specific developmental changes of two fundamentally different cell types. It seems more probable that at first there is but a single type to which all the glia elements belong. Under the conditions due to the presence of the foreign body, the vast majority manifest at once active proliferative changes, while the few remaining show no changes at first, possess little or no tendency to develop protoplasmic cell body or processes, and later through nuclear division increase the sum total of individual elements. As in the first case so here the early stages of kariokinesis are found first in the white matter near the site of the lesion, appearing a little later in the cortex.

The changes thus far described belong to the introductory passive period. Progressive signs have, it is true, been recognised from the first in both glia and vascular elements and above all in the pial connective tissue. With a possible exception of the latter however, these changes have all been extremely slight and represent the veriest beginnings, often only just perceptible and of very slow development. In the platelet itself, excepting a few mesodermal tissue-elements which have appeared in the immediate vicinity of the cut pia, the single phenomenon is that of stasis, and the topography of the entire operated region remains unchanged,— in the cortex not a single new element has appeared. In the marginal zone are to be found only degenerated tissue elements together with a number of white blood cells, normal or regressive. The limiting zone, excepting a few damaged cells which are also here to be found, has practically a normal appearance. From the healthy tissue not a single new element has penetrated the marginal zone and the latter has become paler through the disappearance of many of its dead nerve cells. Only toward the end of the first

twenty four hours following operation can the active period be said to begin, when through the appearance of new formed elements and their rapid increase a gradual change in the topography of the region is inaugurated which leads to the entire occupation of both platelet and marginal zone.

ACTIVE PERIOD.

XXIV HOURS AFTFR OPERATION. (Plate VI and Schema 2.) Up to the present there has been a progressive passive increase of white blood elements in the cavities of the foreign body, a certain number also finding their way into the injured tissue of the marginal zone. The condition of *stasis* in the platelet is now at its *maximum,* the number of leucocytes does not further increase, on the contrary a gradual decrease takes place during the succeeding stages. It appears therefore that during the first 24 hours following operation the accumulation of fresh white blood cells in the lesion is more rapid than the process of degeneration and disappearance of those earliest present, while in the subsequent period in which the phenomena of stasis are replaced by active proliferative processes, the accumulation of new leucocytes is insignificant and overbalanced by rapid degenerative changes through which they are progressively broken down and disappear from the field.

Erythrocites are also still present in considerable numbers in the platelet, many apparently fresh while others show various stages of degeneration. The deposite of fibrin has increased steadily during the initial period until now at the end of 24 hours it is present as a rich fine network occupying the spaces of the foreign body and containing in its meshes leucocytes, red blood cells and blood platelets. The latter attach themselves thickly to the fibrin strands and in some places are so numerous as almost completely to fill its meshes. All of these changes are of course to be reckoned with the initial passive phenomena; with the appearance of proliferative mesodermal tissue elements the elements of haematogenous origin at once give way and are gradually removed from the field.

Various forms of *leucocyte degeneration* have been referred to as already present within the first twelve hours. Advanced stages of these processes are now very numerous. Fig. 10, Pl. I. shows examples of the above mentioned dark shrunken elongated nuclei of the polymorphonuclear leucocytes. Most common of all however

appears to be the pyknotic degeneration, also before described. In the initial stage of this change the leucocyte with its partially developed peripheral spherules often has a *morula*-like aspect. (Fig. 9. b.) In most cases the degeneration is well advanced, and there are found scattered throughout both platelet and the adjoining marginal zone numerous small intensely basophilic spherules escaped from the broken down cell bodies of polynuclear leucocytes of which no further traces can be discovered. Later stages of the previously mentioned change in mononuclear leucocytes and lymphocytes are also met in greater numbers. Many lymphocytes are found in whose cell body one or more vacuoles of varying size have appeared, crowding the shrunken and distorted nucleus to one side. (Fig. 9. g.) In the severest form all that remains of the nucleus are two or three dark shrivelled structureless fragments lying surrounded by a number of irregular, thin-walled vacuoles representing the cell body.

Lymphocytes in which the changes in nucleus or cell body or both are so far advanced as to allow the recognition of *plasma cells* are occasionally met; likewise polynuclear leucocytes with coarse granulation in the cell body resembling eosinophiles morphologically, and which bear a striking resemblance to the unmistakable mast cells which are also found in the platelet but more frequently in the marginal zone.

The *marginal zone* or *zone of necrosis* appears to have widened gradually during the first 24 hours and at the same time has become progressively emptier through the disappearance of the necrotic ectodermal elements. This change is plainly seen by comparing the microphotographs of 6 and 24 hours following operation. (Plates V and VI.) A few degenerated ganglion and glia cells still persist in the marginal zone (Plate VI. 1.) together with occasional glia nuclei of practically normal appearance and others in an early stage of proliferation. (5.) Exceptionally a regressive capillary or small artery is seen in which the endothelial cell bodies are visible in various stages of degeneration, and in which often the membrana elastica has become so changed that it takes up the methylene blue, presenting as an irregularly stained, somewhat granular undulating line (Pl. I, Fig. 14), contrasting in this particular with the norm in which the elastic substance remains unstained in elective methylene blue preparations.

The chief occupants of the marginal zone at this period are however the white blood elements, some apparently still fresh,

but the majority showing the same regressive changes that are met in the platelet itself. It is a fact of constant observation that the farther one goes from the site of the lesion, the fewer the leucocytes become, until in the limiting zone they practically disappear, being found at a greater distance only very exceptionally—and then usually in the neighbourhood of a vessel or occasionally in the shrinkage space of a ganglion cell. In tissue so far removed as to be out of direct relation with the injured area and in which ganglion cell changes can not be demonstrated, leucocytes outside of blood vessels are never found. *Mast cells* on the contrary enjoy a somewhat greater freedom and are found singly lying free in the tissue, at a considerably greater distance from the lesion than any other hematogenous element.

The most interesting phenomenon at this stage is the occasional appearance in the marginal zone of newly formed mesodermal elements—isolated endothelial offshoots from proliferating capillary walls. Their place of origin is the limiting zone and they tend to grow into the marginal zone in a direction toward the foreign body. These endothelial sprouts are still very rare and of simple structure consisting often of a single nucleus with unequal linear wisps of protoplasm stretching out from the poles. Often a single cell appears to suffice for completing the capillary lumen while in other cases parallel processes of two independent nuclei seem to be concerned in the formation of the new vessel. (v. Fig. 12, Pl. I.) While the actual new vascular elements are as yet infrequent, marked evidences of progressive change are now recognised in all the vessels of the operated area and for a considerable distance on all sides. The changes are most outspoken of course in the limiting zone, and especially in the white matter directly beneath the platelet. Here a capillary may often be followed over a space corresponding to several successive endothelial cells, whose protoplasmic cell bodies have now become almost entirely visible so that not infrequently the space between two nuclei is quite bridged over by the delicate meshwork. (Plate I. Fig. 15. d; Pl. V. 7.) Progressive adventitial nuclei are also occasionally to be seen. (a, Fig. 15.)

At this period when fully developed fibroblasts such as have been described in the pia are not yet present in the cortex, there is usually no difficulty in distinguishing the two cell varieties in the capillary walls—endothelial and adventitial. As has been said *adventitial nuclei* occur only at wide intervals along the endo-

thelial tube and in the majority of capillary sections in a given field no adventitial cells can be demonstrated. When met however they present at once several structural peculiarities. (v. Fig. 4, Pl. I; cf. Fig. 13.) Compared with endothelial nuclei they are usually paler and rather more spindle-shaped and show moreover a better defined nuclear reticulum which consists of several coarse granules lying mostly on the periphery, and from which as starting and meeting points granular lines of extreme fineness traverse the nucleus interseeting each other and dividing the nucleus into a number of minute meshes—15 to 20 in a longitudinal section. The *endothelial nuclei* show no such structure—they stain more diffusely and present throughout a somewhat indistinct finely granular appearance with the faintest traces of a reticulum. The coarse chromatine granules in the endothelial nuclei are fewer in number than in the adventitial cells and tend to arrange themselves in the longitudinal axis of the nucleus. The longitudinal markings of the endothelial cell are also absent in the adventitial nucleus. Further differences are also encountened in the cell bodies. In the adventitial cells then is no protoplasmic meshwork or spongiose appearance such as is characteristic of endothelium in progressive change. Instead of this one sees two delicate wisps of protoplasm, one at each pole of the nucleus, which lie closely along the endothelial tube for a certain distance, become gradually narrower and fainter and are finally lost on the capillary wall. Most important of all however is the fact already referred to that the adventitial nuclei lie completely outside the capillary tube as shown in Fig. 4, and have no part in the formation of the lumen. (Fig. 15. a, Pl. I.)

Simultaneously with the active proliferative changes in the vessel walls, *gitter cells* appear in the *cortex*. At 18 hours these elements were found only in relation with the pia and in small numbers, but as soon as the progressive changes in the walls of the cortical capillaries reach the stage when endothelial buds are given off, then also gitter cells may by looked for. They are found therefore whereever in the cortex endothelial cells are in a state of active proliferation, and where this activity is most intense gitter cells are most numerous. At 24 hours they are fairly frequent, chiefly in the neighbourhood of the platelet, but also occurring singly in the relatively normal cortex outside the limiting zone. They are in every case first to be seen in the perivascular spaces lying close to the vessel wall, often in the closest contact or apparent union with it. (Fig. 11, Pl. I.)

Accompanying both capillaries and small arteries, sometimes even vessels of considerable size, gitter cells are to be found but could not in our preparations be demonstrated in relation with veins; and not only with healthy proliferating vessels but occasionally as well on the wall of a degenerated artery in which not a single normal element remained, could gitter cells be observed. (Fig. 14 a.) At this early period none have freed themselves from their relations with the vessels and wandered into the surrounding tissue and they cannot therefore be said as yet to have entered upon their function of macrophagic agents in the area of necrosis.

The morphology of a freshly developed gitter cell (Fig. 11, Pl. I.) is very simple: it consists of a nucleus and cell body—the latter existing only as a series of meshes. The nucleus is approximately round or slightly elongated, surrounded by a distinct membrane which appears to be composed of fine granules lying closely together, and contains an indistinct reticulum and an irregular nucleolus fairly centrally located. Sometimes there are two or three nucleoli, or more frequently one central nucleolus with one or more smaller chromatine clumps near by. In the early forms the meshes of the cell body are polygonal and of fairly uniform size, numbering on the average from 12 to 15. Their protoplasmic structure recalls that of the progressive endothelial cell bodies above described; the septa between the meshes are made up of finer and coarser granules, sometimes close together, sometimes with an interval between, as a result of which numerous communications present between the various cavities of the cell body. Every evidence points to a high degree of elasticity of structure which indeed their later phagocytic activity will require. Where two septa intersect, a coarse chromatine granule often lies. The external form of fresh gitter cells varies exceedingly and depends largely upon their place and stage of development, as reference to the figures will show. When, for example, the cell springs from the wall of a straight vessel, it often tends to assume at first an elongated form parallel with the vessel (Pl. II, Fig. 5. c.), whereas an element arising in an angle where a vessel divides takes naturally a more spherical form (Pl. I. Fig. 14. a.). The external form is moreover quite as elastic as the internal morphology and the cell possesses in a pronounced degree amoeboid characteristics which will soon be brought into play. The periphery of the cell rarely shows an intact bounding line, many of the marginal cavities

are thus left incomplete toward the exterior, and on the side next to the vessel free septa may be followed as they approach the wall and on reaching it make a slight turn and lie closely parallel with it. Often enough the relation between the *gitter*-work of the cell and the proliferating vessel wall is apparently so intimate that it is impossible to say how much belongs to the one and how much to the other.

Turning to the *glia* one sees that considerable changes have taken place since the last stage, and that the majority of the elements with pale swollen nuclei which have been considered as representing progressive change of the *first type*—simple proliferation, are now at 24 hours in a well advanced stage of this process. If one examines in order the four following regions,

(1) Cortex at a distance from the lesion,
(2) Cortex of the limiting zone,
(3) White matter at a distance from the lesion,
(4) White matter directly underneath the foreign body,

one obtains a clear picture of the minute successive changes in the earliest stages of the glia proliferation. There appear first near the nucleus several exceedingly fine pale protoplasmic granules distinctly separated from each other. These granules increase in number and soon the nucleus is quite surrounded by them. They are very irregularly distributed, lying in one place closely together, at another separated by a considerable interval, so that as yet the cell body has acquired no distinct form. On the periphery a cluster of granules here and there indicates the place where a process is to develop. In a short time these protoplasmic particles have so far increased in number that the clear spaces near the nucleus are filled up and a more or less distinct cell body can be recognised. The composing granules are so pale and when closely packed together so difficult to distinguish that the whole may well be compared with a *nebula* which is densest near the nucleus, gradually becoming paler toward the periphery until its identity is lost in the surrounding substance, only a few indistinct processes reaching out beyond the general confines of the cell body.

A phenomenon first observed at this period is the *Anlage* of the *Rasenbildung* of NISSL. Very frequently among the most advanced glia cells two large pale nuclei are found lying close together and surrounded by a *common* nebulous cell body (Fig. 9. Pl. VI.), the picture suggesting rather a confluence of the loosely

constituted protoplasm of two neighbouring cells, than the division of the nucleus of a single cell. Moreover no karyokinetic figures can be demonstrated among the glia at this early period. These glia clusters or nebulae undergo from now on a phenomenal development.

With the rich development of processes the cell body shrinks somewhat, the nucleus commonly occupies an excentric position, and connections are often established between the processes of neighbouring cells, another indication of the syncytial nature of the glia.

Still another manifestation in connection with the glia, first observed at this period, is the appearance of *peripheral basophilic particles* characteristic of an active stage of proliferation. These particles which not infrequently suggest the incrustation masses sometimes seen on degenerated ganglion cells consist of small and various-sized intensely staining points, granules, thorn-like and irregular masses which beset both cell body and processes and contribute to the distinctness of outline of the elements (Pl. I. Fig. 15. b.).

The progressive glia cells which have been described are found lying free in the ground substance of the cortex, close under the pia, in the vicinity of blood vessels to which they send processes, or lying close on the vessel wall, in which case certain of the processes embrace the vessel or stretch out along its surface while others radiate into the adjoining tissue. Occasionally considerable difficulty may arise in distinguishing such glia nuclei lying on the vessel wall from early progressive adventitial cells. As a rule however the latter possess but two polar processes whose course is parallel with that of the vessel while the glia processes can be followed in all directions. Form and internal structure of the nucleus, while sometimes distinctive, are not always sufficient for recognition of the cell type. (cf. Pl. I. Fig. 13. a. and Fig. 15. c.).

In the glia cells which show most markedly the progressive change, particularly in the glia nebulae *(Rasenanlagen)*, the nuclear membrane disappears and the pale nuclear content blends imperceptibly with the substance of the cell body, the three or four chromatine clumps at the same time increasing in size and assuming more irregular, often elongated forms.

The more advanced elements, especially those with well developed cell body and numerous processes, and all forms with

peripheral basophilic particles are thus far to be found only in the medullary substance (Fig. 15, Pl. I.). The second class of progressive glia cells, the *praekaryokinetic form* with small dark nucleus rich in chromatine granules, which was later in its appearance, is now present not only in the white matter but also in the cortex. Karyokinetic figures however do not yet occur.

Material from the first 24 hours stained after WEIGERT-WOLTER'S gives the following picture; — The *myelinated fibres* are interrupted on all sides at the limiting zone. Here as well as for a varying distance outside they present marked *moniliform degeneration,* while in the marginal zone only the shortest fragments with irregular thickenings and moniliform enlargements, together with numerous separate myeline spherules, are to be seen. The tangential fibres can often be followed to within a very short distance of the platelet where they suddenly break off.

XXX HOURS AFTER OPERATION. In the *platelet* itself the most striking change since the last period is the marked *diminution in the number of fresh leucocytes;* instead the meshes of the platelet are occupied by countless small basophilic spherules scattered in confusion through the field and representing the last stage in the pyknotic degeneration of the polymorphonuclear leucocytes already described. Besides the pyknotic spherules which are the most conspicuous occupants of the platelet, are also present a certain number of blood elements both red and white which are evidently quite fresh, the fibrin-blood-platelet reticulum which is still in large part intact, a few plasma cells and mast cells some of which show degenerative changes, and an increasing number of connective tissue-elements from the pia. The last named elements, which have an almost exclusive rôle to play in the subsequent history of the foreign body so far as it has been traced in the present series of experiments, we have now to consider in greater detail.

The *thickening of the pia* surrounding the site of the foreign body has been alluded to. This increase in thickness is now considerably more marked, the difference being chiefly due to the enormous multiplication of the connective tissue elements; the pial vessels have also reached a maximal degree of dilatation and their broadened lumina cause in many places a wide separation of the layers of the pia. In the mesodermal elements themselves two changes have taken place,

(1) numerical increase,

(2) progressive alteration in morphology.

These differences are best shown by comparing Fig. 1 and Fig. 2. Pl. II. In the earliest stage of proliferation (Pl. I. Fig. 6) the mesodermal elements still presented an almost normal appearance and their nuclei bore a strong resemblance to the endothelial nuclei in any normal capillary of the cortex. At 18 hours the endothelial characteristics of these elements were in most places maintained. At 30 hours however the picture is quite different although the development is easy to follow. The nuclei of the connective tissue cells are variously shaped depending upon the place and condition of the element; in most cases, especially in cells lying free, the nucleus is widely expanded and round and excepting one or more contained chromatine masses appears entirely devoid of structure and remains quite unstained. The nuclear chromatine assumes the most irregular and bizarre forms,— in one case it consists of several coarse clumps, in another of one or two slender rod-like forms which often cross each other. Such a chromatine rod with thickened ends sometimes quite spans the nucleus like a girder (Pl. II. Fig. 3. c.). The two layers of cells shown in Fig. 1. Pl. II, a wide zone of endothelial-like elements and a narrow superficial layer of further differentiated endothelial cells, or fibroblasts, are again represented at the present stage (Fig. 2. Pl. II), both layers enormously thickened. In the deep layer (a) the reticulum of the early stage has disappeared, the internuclear protoplasm remains faintly stained, has a finely granular appearance, and in the mass of crowded elements the outlines of individual cells are scarcely to be distinguished. In the superficial layer (b) the individuality of the elements is better preserved, their protoplasm stains more deeply and in structure suggests a dense meshwork. Both here and where the cells lie free, as in the platelet, the spindle form predominates. Several isolated forms are shown in Fig. 3. Pl. II. The protoplasm of the processes is seen to have a peculiar close chain-like meshwork in which fine parallel undulating lines can be traced.

The *transition* from these connective tissue elements to *gitter cells* can now be followed even more clearly than in the previous period. The element simply loses its processes, the cell body becomes paler, the meshes larger and more distinct, and the nucleus somewhat smaller; the various intermediate forms can easily be demonstrated. Occasionally even before these structural alterations are complete the cell begins its phagocytic activity,

takes up dead material into its body and itself soon after degenerates. Fig. 7. Pl. II shows a freshly developed gitter cell from a position corresponding with d. Fig. 1, which has already taken up a regressive leucocyte. This is the earlist instance of *phagocytosis* observed in our experiments and again illustrates the fact already often referred to that the earliest instance of a given connective tissue phenomenon occurs rather in the pia than among the mesodermal vascular elements of the cortex.

Fairly abundant examples of *karyokinesis* both in the pia and in near-by cells in the platelet indicate the method of increase of the *fibroblasts.* During division the protoplasmic processes disappear, and the meshwork is replaced by a fine evenly granular structure. (Pl. II. Fig. 3. d.) Under 30 hours karyokinetic figures in tissue cells were not observed.*

From the beginning of the process there has been a slow but noticeable increase in the number of *plasma cells.* They are still however to be found principally in the neigbourhood of the pia. Fig. 6. a, Pl. II represents a typical adult plasma cell from the Pia; Fig. 6. b. a plasma cell (or lymphocyte) in karyokinesis.

Simultaneously with the breaking down of the haematogenous elements which were merely temporary and passive occupants of the platelet, connective tissue cells from the proliferating pia press in at the upper angles in increasing numbers. To subserve their function of removing the dead material and filling up the empty space, three chief activities are observed,

(1) numerical increase by *karyokinesis,*
(2) development of *Gitterzellen,*
(3) differentiation of *collagenous connective tissue fibres.*

The last-named process is particularly well shown in Gieson preparations at this period. The cell body of the fibroblast takes on a yellowish tone and from it run the brilliant red fibrils. Sometimes several fibrils appear to arise at once in a clump from some point of the cell periphery, in other cases single undulating fibrils lie close along the cell body and its continuation in a process, forming a red border to the yellow protoplasm,—a relation suggesting exactly that between progressive glia cells and their differentiated intercellular fibres.

A further process, slight and inconstant hints of which were to be seen in the last two stages, has now become clearly

* At 18 hours a haematogenous element, presumably a plasma cell, was found in karyokinesis.

recognisable; viz. the beginning of the formation of a lamina of fibroblasts from the cut edge of the pia downward between the foreign body and the brain tissue,—a lamina which growing simultaneously on all sides will become complete through the ultimate junction of opposite parts underneath the platelet, and thus form for the latter an *enclosing sheath continuous with the pia* isolating it more or less completely from the tissue of the cortex, and at the same time affording an increasing surface from which ranks of fibroblasts and vessel-*anlagen* may grow into the platelet. The tendency to an early development of the enclosing sheath is somewhat variable and appears to depend in part at least upon the accidents of operation. The injury to the pia is unavoidably variable and it sometimes happened that while introducing the platelet the cut edge of the pia was slightly turned in and thus came to lie for a very short distance between platelet and cortex. This appears to have been a favorable circumstance for a marked pial activity and early development of the mesodermal sheath.

While owing its origin exclusively to the pia and doubtless for the most part completed by the elements thus derived, a second possibility has also to be considered in connection with the mesodermal sheath. At this period vessel sprouts are a little more frequently met in the marginal zone, growing in the direction of the platelet without however entering it, while those lying nearest show a tendency to assume a course in the plane of the developing sheath, and may thus contribute to its completion.

Gitter cells have also become more common in the cortex and are now for the first time observed lying free in the tissue independent of all connection with their vessel of origin. These free gitter cells are still rare and none are to be seen which have become phagocytic.

XLVIII HOURS AFTER OPERATION. The progressive activity of non-nervous constituents of the cortex is now in full play. In the neighbourhood of the platelet on all sides the proliferation of glia and vascular elements has reached a high degree, numbers of gitter cells have been thrown off from the vessel walls and lie scattered through the marginal and limiting zones, and through the accumulation of these new elements, both meso- and ectodermal, the topography of the operated area is gradually altered. The marginal zone, which, through the disappearance of its dead ectodermal elements, had become relatively empty, is now being occu-

pied by tissue cells derived from the limiting zone which will soon transform it into a seat of the intensest activity.

The stage of proliferation which has at two days been reached by the cortical mesodermal elements brings us face to face with the paramount question of the early reparatory process, namely the correct interpretation of the different vessel-wall elements in advanced stages of proliferation, the separation of endothelial and adventitial cells, the genesis of gitter cells, the development of the so-called fibroblasts and their relations to endothelial, adventitial and gitter cells. All these questions are most intimately associated. They may indeed be resolved into the single question: *What is the nature of the Fibroblast?* From the study of the preceeding stages and their respective changes are to be gathered the following general facts. The progressive mesodermal changes begin in the endothelial cells. These changes can therefore best be followed in the capillaries. During the early stages, roughly including the greater part of the first 48 hours, while the process is still predominatingly one of simple proliferation or *increase in size* of individual elements, and not an actual increase in the total number of elements, only the two wall types—endothelial and adventitial—have to be considered, and they have thus far so well preserved their respective characters that a confusion is as a rule to be avoided. Further the adventitial cells are extremely rare in comparison with the endothelial and must therefore be of much less significance in the proliferative changes. At the present stage however, 48 hours after operation, a pronounced *increase in the number* of new vessels with a parallel multiplication of gitter cells is to be observed, and accompanying these phenomena, *a third wall-type* appears in the cortical vessels which in its fully developed form presents the features neither of endothelial or adventitial cells, and to whose activity the rapid increase of fresh vascular sprouts and connections is to be ascribed. This third mural element is the so-called *indifferent type* or fibroblast, whose nature must now be more nearly considered. The only mesodermal elements which we know in the cortex are those which make up the vascular system; from these are derived at a certain period the two morphologically and functionally distinct forms, fibroblasts and gitter cells. The latter we know to be relatively short-lived, at least degenerative changes soon overtake such gitter cells as show marked phagocytic activity. In the case of the fibroblasts on the other hand we assume that they represent only a transitional form, a temporary

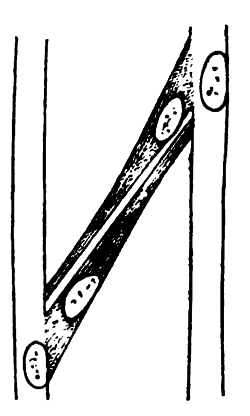
modification of already existing cells, and which through subsequent further modification shall persist as a permanent constituent of the cortical tissue. To establish these relations the minute life history of the fibroblasts must be traced from their earliest appearance, requiring observation intervals much smaller than those we have chosen. We have however at hand a tissue in which the embryology of these elements is more easily followed—*the pial connective tissue*—and by seeking the analogies which exist between the progressive processes in the pia and those in the cortical vessels, the difficult points in the latter will be more easily understood. We have seen that fibroblasts first make their appearance in the pia, in small numbers at 18 hours, in considerable abundance at 30 hours, and have followed their development here from the original endothelial elements. At 18 hours was also seen a third type which suggested the possibility that it stood for a still further (regressive) metamorphosis of the common type (Pl. II. Fig. 1. c.). There are now found at 48 hours, in the thickened pia, numerous elements which evidently correspond with the last named form. The whole cell is shrunken and intensely basophilic, nucleus small, elongated, often somewhat bent upon itself and with more or less pointed extremities from which extend extremely thin protoplasmic processes which usually follow a slightly serpiginous course and may be visible for a considerable distance. These cells often bear a striking resemblance to ordinary adventitial elements such as are seen in any normal vessel in a resting condition. In the pia therefore occur three cell forms—four, if we include the gitter cells—presenting marked morphological differences, but which appear nevertheless to represent merely modifications, or various stages in the metamorphosis of a single common form—the so-called *embryonic connective tissue* cell.

With these pial processes in mind the question which presents itself is,—How far do they hold true of the cortical endothelial cells? Under normal conditions and in the earliest stages of proliferation it has been seen that the *endothelial elements of the cortical capillaries and the connective tissue cells of the pia are morphologically identical,* both consisting of a pale nucleus with delicate membrane containing several coarse chromatine granules and a very indistinct reticulum, and a cell body which is practically invisible. Differences in contour are often due to position. Thus the endothelial nucleus forming part of a capillary wall may be considerably elongated while the pial cell lying freer in the

tissue tends to assume a vesicular form. Limiting the endothelial cells without lies the *membrana elastica* which represents a differentiated product of their cell bodies, while the connective tissue cells are similarly accompanied by *collagenous fibrils,* likewise differentiated from their protoplasm. In every aspect the analogy is complete. It is also to be followed in advanced proliferation where the changes in the two cell types are qualitatively identical. The nucleus becomes round, its chromatine content increases, and the cell body becomes gradually visible in a nucleofugal direction. *In the pia the changes occur earlier and proceed more rapidly than in the capillaries of the cortex but remain otherwise the same.* We have seen for example in the pia 18 hours after operation well marked progressive changes in the connective tissue elements which had reached at 30 hours a pronounced degree of proliferation, while in the cortex endothelium changes at all comparable in intensity are first to be met 48 hours after operation. These changes we shall now have to consider.

Conditions in the *marginal zone* at this period are particularly favorable for study inasmuch as the field is only beginning to be occupied by new elements and the individual capillaries and new formations often stand out with remarkable distinctness. The endothelial cell bodies in the old capillaries have become entirely visible giving to the latter the appearance of unbroken tubes made up of a fine protoplasmic meshwork always densest in the vicinity of the nucleus. Various stages in the formation of endothelial outgrowths and connections are also to be observed. The first step is the *karyokinetic division* of an endothelial cell. This process doubtless takes place very rapidly, only occasional karyokinetic figures in the original endothelial elements are to be found (Pl. II. Fig. 14. a.). Daughter cells on the other hand occur frequently. In place of the normal appearance in which the capillary contains single endothelial nuclei separated from each other by fairly regular intervals, one frequently observes two such nuclei lying closely side by side often with an increase of the capillary cross-section and the thickness of its wall. In some instances this phenomenon is repeated simultaneously in a number of successive elements and one sees several pairs of daughter cells following each other at the normal intervals along the longitudinal section of the capillary. At the site of the daughter cells a delicate wedge-shaped *protoplasmic outgrowth* appears on the vessel wall, extending its tapering extremity into the surrounding tissue. Soon the two

nuclei begin to separate, one remaining in the original position while the second is slowly drawn away into the lengthening wisp of protoplasm until it is quite separated from the capillary tube. Through the slender wisp of protoplasm which constitutes the cell body of this new endothelial element (Fig. 10. b. Pl. II.) it remains in connection with its place of origin on the one side while the longer polar process reaches farther and farther out into the neighbouring territory until it encounters the wall of a second progressive capillary with which it at once effects a union. (Fig. 10. c.) In the transformation of this solid protoplasmic bridge into a tube by which a capillary connection shall be established between the two original vessels, two possibilities present themselves, each of which is supported in varying degree by observed facts. According to the first the cell body of the new element which up to the time of its union with the distant capillary had grown almost exclusively in *length,* now begins to develop in *breadth* as well, gradually curves upon itself longitudinally and thus gives rise eventually to a hollow cylinder. In the second possibility two new elements instead of one are concerned, the second usually resulting from a division of an endothelial cell in the distant capillary near the point of junction with the newly arrived protoplasmic sprout, the nucleus separating itself from the vessel wall in an exactly similar manner, and the distal process of its cell body growing out likewise parallel with that of the first in order to join itself finally with the original capillary, while at the same time the two parallel processes may unite in such a manner as to form a tube. This process, illustrated in the accompanying diagram, seems to be the probable one in many cases where two slender wedge-shaped wisps of protoplasm are found lying alongside in a capillary-*anlage,* the base of the one near to the point of the other, thus suggesting that the new vessel has been developed from opposite directions at the same time.



These elongated endothelial sprouts with round nuclei containing coarse chromatine clumps, and well stained close-meshed polar processes are simply *fibroblast-anlagen,* which a little later will occupy the marginal zone in great numbers, many scattered

promiscuously, others beginning to arrange themselves in ranks and penetrating the platelet on all sides; and they will be recognised as identical with the fibroblasts whose development from the pial connective tissue has been traced above. (v. Fig. 4. Pl. II.)

Does the comparison still hold good in the case of the *gitter cells?* Numerous pictures of the cortical vascular elements at 48 hours after operation show conclusively that the above described metamorphosis of pial connective tissue cells into free gitter cells is exactly duplicated at a little later period in the endothelial elements of the cortical capillaries. Often enough one finds along the proliferating capillary walls instead of two daughter endothelial cells or a fresh endothelial bud branching off from its sister element in the wall, a newly developed gitter cell occupying this position whose nucleus shows no essential differences in structure from that of the adjacent endothelial cell and whose cell body differs from the latter only in appearing a little more circumscribed and its meshes a little more distinct and vacuole-like. Often the gitter cell lies close to the vessel wall at its place of origin while the endothelial sprout takes at once a diverging course, but the opposite relations obtain perhaps nearly as often. Fig. 12. Pl. II. shows a gitter cell springing from a capillary wall (a) and growing away from the vessel into the tissue but still connected by a stem with its endothelial origin. Again is to be noticed the striking resemblance of the gitter cell (b) to the adjacent endothelial cell (c) from which it has doubtless just been separated. At another place (Fig. 5. Pl. II) the identity of origin of the offshooting fibroblast-*anlagen* (b) and the closely similar gitter cell (c) still lying against the vessel wall, is again clearly illustrated. That an endothelial cell should divide and give rise at one time to a fibroblast which may become a fixed and permanent vascular element, at another, to a gitter cell which will separate itself entirely from the vessel, subserve a function essentially different from that of the fibroblast, and succumb after a relatively short period to degenerative changes, we put down simply as an observed fact, without in the least being able to understand the determining causes. Moreover forms not infrequently occur in which it is impossible to say with which cell type we have to do. Position and form are by no means distinguishing features—both gitter cells and fibroblasts may assume round, irregular or elongated forms, and may lie in close relation with the vessel wall or free among the

other tissue elements. Even the structure of the cell protoplasm in which we have looked for a point of difference reveals in fact no essential differential characters. It requires no imagination to identify the vacuole-like cavities which make up the body of the gitter cell with the spaces in the protoplasmic meshwork of proliferating endothelium. A case in point is seen in Fig. 13. Pl. II., which represents a newly formed capillary with greatly dilated lumen. Here the endothelial cell body is composed of a fine meshwork suggesting a collection of vacuoles—the characteristic structure of gitter cells. Still another evidence of the original identity of gitter with endothelial cells is perhaps furnished by Fig. 9. Pl. II., where as the apparent result of an endothelial division in a marginal zone capillary, a daughter cell has come to lie close alongside the vessel wall. In this cell the nucleus is recognised unmistakably as that of an endothelial cell by its enormous vacuole, abnormally large vacuoles being common in progressively altered endothelial nuclei, while on the other hand the structure of the cell body is rather that of a gitter cell. The connection with the capillary wall is still intimate. While therefore in the majority of cases the identity of the mural elements can be determined and their relations analysed, there still remains a not inconsiderable number in which an unforced conclusion is impossible, and among these are to be reckoned many rudimentary endothelial formations which may be assumed to present an early indifferent type, and in which no character of position, form or structure serves to indicate whether the further development will result in a fibroblast or a gitter cell.

Mitosis among the free gitter cells has become a somewhat common phenomenon. At the same time one occasionally meets gitter cells with two nuclei. Whether these are the result of mitosis or of direct division of the nucleus there is no evidence to determine.

From the previous observations the analogy is clear between the progressive changes of the connective tissue elements of the pia and those of the endothelial cells in the cortical vessels. The former however represent an undifferentiated, one may say, indifferent embryonic type, while the latter have become fixed constituents of the vessel walls and have, so long at least as a resting condition is maintained, specific functions. They must therefore represent a further stage of differentiation than that of their prototype in the pia, an assumption which is objectively borne out

by the presence of secretory vacuoles in the endothelial nuclei which are not found in the pial cells, and still more by the fact that the latter do not secrete true elastic substance having a constant specific reaction, as is the case with the endothelial cells.

To this *elastic substance* me must now again briefly refer. Under normal conditions the capillaries of the cortex are regularly provided with a delicate elastic membrane, as can readily be demonstrated in any section of the cortex stained after WEIGERT's Resorcin-Fuchsin method. In such a preparation the elastica of a capillary in longitudinal section appears as a fine deep-red or black line running just outside the endothelial nuclei and furnishing a sharp boundary to the capillary. That an analogous structure to this specific endothelial elastic lamina is to be sought in the *collagenous fibrils of the pial connective tissue,* numerous observations go to show. In the development of these fibrils, which, as has been said, suggests morphologically the differentiation of intercellular fibres from the protoplasm of progressive glia cells, one sees in VAN GIESON preparations that the cell body, and particularly the processes, of the adult fibroblast which has an orange tone, begin to show a better defined and somewhat darker margin. This dark margin gradually assumes the form of a fibre staining bright red by VAN GIESON's method, which follows the outline of the cell, continues along a process and can sometimes be followed to its free termination a short distance from the cell. It is a significant fact that in corresponding Resorcin-Fuchsin preparations these elementary connective tissue fibrils do not remain unstained as in the case of true collagenous tissue but take up more or less, sometimes with considerable intensity, the WEIGERT stain, thus suggesting in their developmental condition characteristics of both collagenous and elastic substance.

Moreover the appearance of the elastic membrane in the newly formed cortical capillaries is likewise very early. *As soon as the endothelial tube is complete it is enclosed in a delicate lamina giving the specific reaction of elastic tissue.* At 48 hours following operation, when for the first time a marked new formation of capillary sprouts is to be observed in the marginal zone, WEIGERT preparations show numerous fresh endothelial tubes with a clear cut dark line as boundary, characteristic of the elastic membrane. Most conclusive however is the evidence furnished by such pictures as that reproduced in Fig. 11. Pl. II., which is apparently the elastic counter-

part of Fig. 10. Here one sees a fresh connection established between two neighbouring capillaries, the mother cell (a), the daugther cell (b), and the new protoplasmic connection revealed only by its boundaries, the two fine lines (c), continuous with the elastica of the two original capillaries.

Finally is to be mentioned that in the *platelet* itself where at this time a certain number of fibroblasts is to be found, penetrating from the pia, the developing mesodermal sheath, or the marginal zone, these elements also occasionally show a suggestive dark border in Weigert specimens; and where several fibroblasts with elongated polar processes tend to arrange themselves in parallel rows, unmistakable elastic fibrils passing between can now and then be demonstrated.

Concerning the *glia* at 48 hours, we shall only mention in passing the two important forms which have come to full development since the last stage; viz. *karyokinetic figures* and characteristic *glia clusters*, both of which are scattered through the cortex as well as the white matter in the neigbourhood of the foreign body. In the marginal zone where both glia and gitter cell mitosis occur it is by no means always possible to distinguish between the two. The *glia clusters or nebulae* (Rasenbildungen) whose elementary forms were described in the last period have increased both in size and number. Among them is occasionally to be observed the phenomenon described by Nissl where a newly formed capillary has made its way through the protoplasmic glia cell body. In other cases the *Rasen*-forms show simply a division of the protoplasm leaving a cavity in which no endothelial element can be demonstrated. Whether a capillary connection with such cavities is later established there is at hand no evidence to determine. Another frequent appearance is the arrangement of *rows of progressive glia cells* in the white matter accompanying proliferating capillaries as if furnishing them support. Often the vessel can be traced for some distance passing through a veritable network of glia processes from a double row of cells which sometimes lie so closely together along the vessel wall and give off so many branching and anastomosing processes that the endothelial elements are quite obscured. Among the clusters of the white matter are also to be noticed elements here and there which appear to be already in the beginning of the regressive change, in which the cell body is well outlined and somewhat shrunken and its processes suggest those of the so-called *spider cells.*

III DAYS AFTER OPERATION. The newly derived products of the vessel walls,—fibroblasts and gitter cells—which in the last stage were to be found chiefly in the marginal zone, but few having entered the platelet itself, have increased markedly in numbers during the last 24 hours and are already assembling in considerable numbers in the border spaces of the platelet. They are derived chiefly from the mesodermal sheath which has grown downward from the cut edges of the pia between cortex and platelet and now reaches nearly to the lower border of the latter, while a smaller number doubtless comes directly from the new formed vascular elements of the marginal zone, which moreover doubtless contributes to the later completion of the fibroblast sheath in its lower part. The new mesodermal elements in the platelet present the characteristic picture of the spindle-shaped fibroblasts, sometimes short and thick with vesicular nucleus rich in chromatine, and indistinct processes; oftener however long narrow cells similar to those composing the sheath, with slender, sometimes almost threadlike polar processes which not infrequently extend nearly across the immersion field. The interesting point is that while both pial connective tissue cells and mural elements from the cortical vessels are represented among these fibroblasts which are gradually taking the place of the haematogenous elements in the platelet, there is no structural peculiarity discoverable by which the source can be determined in any given case. *The derivatives of pia and cortex are present together and are morphologically identical.* These elements show a general tendency to arrange themselves in rows with long axes parallel and in WEIGERT preparations elastic fibres are sometimes seen, but as yet no complete blood vessel has been formed within the platelet. Of the original haematogenous elements in the spaces of the foreign body a few leucocytes, red blood cells and fibrin strands still remain. The majority of the white corpuscles however are in a late stage of degeneration and represented only by pyknotic forms, spherules, shadows, and broken down fragments. Leucocyte remains are frequently seen in the cell bodies of gitter cells, even fibroblasts are now and then found which have taken up necrotic particles,—a circumstance easily understood when the relation between fibroblast and gitter cell is borne in mind. Mitotic figures are now common in both types, not only in the marginal zone but also in the platelet.

The most striking change in the topography of the operated area since the last period is not however to be sought in the

platelet nor among the mesodermal elements but among the *ecto-dermal constituents of the limiting zone*—the proliferating glia—which have crowded rapidly toward the site of the lesion and now occupy the marginal zone in surprising numbers. In the preceeding stage this zone was still relatively empty; in it were found a certain number of newly formed capillaries scattered about, together with free fibroblasts and gitter cells, and in addition a few persistant ectodermal elements—ganglion and glia cells in advanced stages of degeneration, with a small number of leucocytes, rarely a mast cell; but in comparison with the adjoining limiting zone thickly occupied by ganglion and proliferating glia cells, the marginal zone still presented an empty appearance. Strongly in contrast is the picture now 24 hours later. The necrotic ganglion and glia cells have disappeared from the marginal zone together with the migrated leucocytes, their removal being the result of the phagocytic activity of the gitter cells. The chief function of the latter in this region being therefore fulfilled, the gitter cells have receeded from the peripheral parts of the zone and lie in the greatest numbers immediately surrounding the platelet close to the mesodermal sheath, where moreover the new mural elements and capillary sprouts are also most abundant. While therefore the mesodermel elements have been advancing toward the centre of the lesion, progressive ectodermal elements have closely followed them from without; glia nebulae which previously were principally confined to the limiting zone and the regions adjoining it outwardly, have swarmed over the border into the marginal zone which affords ample room for their luxuriant proliferation. They rapidly increase both in numbers and in size of the individual elements, and the multitude of forms with enormous cell body containing often two or three nuclei and sending off in every direction manifold thick branching processes, frequently quite fill up the field. The difference can even be made out macroscopically, and the marginal zone which in the last stage remained relatively faintly stained, is now seen to be thickly occupied by cellular elements, giving the zone a darker tone.

The *Rasenbildungen* make their way quite through the marginal zone and reach the surface of the mesodermal sheath, or occasionally of the foreign body itself in places where the fibroblast sheath is not yet complete. Considerable difficulty may sometimes here arise in distinguishing these polynuclear glia masses from a formation of quite a different origin which is just making its first

appearance; namely, the *anlage* of the *mesodermal giant cell* which now demands consideration.

Several rows of typical spindle-shaped fibroblasts have nearly surrounded the foreign body, forming the *mesodermal sheath* from which through mitosis new elements arise which enter the adjacent cavities of the platelet. These new forms are also for the most part thoroughly characteristic sharply outlined fibroblasts which could through no possibility be confused with any other cell type. But just here in the peripheral spaces of the platelet where the mesodermal activity is most intense and room consequently most limited, several newly derived elements are often found so closely pressed together that the identity of the cell bodies is no longer preserved. These cells show no processes and their protoplasm has not the fine chain-like mesh-work or fibrillar structure of the typical fibroblast but presents a peculiar loosely granular appearance. Sometimes traces of cell boundaries can still be made out but quite as often two or more nuclei are found lying closely together and surrounded by a common varyingly dense protoplasmic mass in which no suggestion of a boundary can be discovered between the several elements. In this condition they are often not unlike the progressive pial elements represented in Pl. II. Fig. 2. a. In some cases the nuclear membrane has also disappeared and the whole structure presents an indistinctness of form and outline with more or less blending of its parts, which may very closely resemble the glia nebulae lying just outside the mesodermal sheath. Among these *transitional* mesodermal forms all stages of *mitosis* are to be observed. It will be seen that in general they reveal the characteristics of the endothelial cell rather than those of the differentiated fibroblast, and in this connection is to be noted that along with these apparently fusing forms, but occurring on both sides of the mesodermal sheath, are found groups of typical primitive connective-tissue or endothelial elements; they present to the last detail the morphology of ordinary fresh proliferating capillary endothelium, but lie quite isolated and in no connection or evident relation with the regional vessels, their origin being evidently in the mesodermal sheath.

The picture three days after operation may be briefly summed up as follows: *Site of intensest proliferative activity on the part of mesodermal tissue—the periphery of the platelet* where the fibroblast sheath is rapidly developing, composed chiefly of elements from the pia, but doubtless also in part of mural cells from the

vessels of the marginal zone. From this enclosing sheath fibroblasts, sometimes accompanied by gitter cells, are making their way into the foreign body, here and there giving origin to rudimentary giant cells, the majority however preserving the characteristic spindle-form. In the mesodermal sheath as well as in the pia many fresh white blood cells are present, the greater number being lymphocytes, transition forms and plasma cells, among which a mitotic figure is occasionally seen. *Mast cells* on the other hand are now only very rarely encountered — one being sometimes found in the surrounding zone. Their disappearance seems to coincide for the most part with that of the polymorphonuclear leucocytes assembled during the passive period.

Site of intensest proliferative activity on the part of ectodermal tissue — the marginal zone immediately surrounding the platelet, which at this time is practically completely filled by luxuriantly proliferating glia cells, the most of which show more or less outspoken cluster-formation. In accounting for the early forms of this type the possibility suggested by many observed appearances of the *fusion* of two or more progressive elements of the first class was mentioned; in the fully developed forms, the occurrence here and there of *karyokinetic figures* indicates the manner in which a farther increase in the number of nuclei takes place in these glia masses.

Site of least proliferative activity — the central portion of the platelet. Here the new connective tissue elements have not yet penetrated and the field is still occupied by degenerated leucocytes, which however by their gradual disappearance leave some of the cavities of the foreign comparatively empty. The centre of the platelet is now the only spot where dead elements are still to be found.

In all preparations there occurs regularly a certain number of *fresh blood elements,* red and white corpuscles in the normal circulatory relations, and they are found in greatest numbers in those places where the fibroblasts are most numerous. In the present stage therefore the new blood cells collect in the peripheral spaces of the platelet, flowing among the rows of fibroblasts, through the transformation of which later into actual blood vessels, they will again find themselves in the blood stream.

IV DAYS AFTER OPERATION. The general picture of the operated region presents no striking differences from that of three days. The various activities which were displayed in the latter in well marked

and characteristic forms have now merely reached a slightly more advanced stage. The *mesodermal sheath* has developed further and its various parts growing down from the pia on all sides have in most cases united underneath the foreign body thus causing it to lie virtually outside the cortex. At the same time fibroblasts and gitter cells have increased in number and made their way further toward the centre of the platelet, where the mission of the gitter cells is the removal of the leucocyte remains and other debris while the vacated area is occupied in ever increasing proportions by freshly formed fibroblasts.

The *phagocytic activity of the gitter cells* is now at its acme and the period is therefore especially favorable for the observation of their functional changes. Their most striking characteristics are the enormous *plasticity* of their cell bodies and the rapidity with which their life history is completed. Occurring for the first time as single forerunners toward the end of the first twenty-four hours in the form of small somewhat elongated elements lying directly on the vessel wall, corresponding fairly with the endothelial cells in size, and revealing in their protoplasm a number of irregular polygonal cavities of approximately equal calibre, they have, in comparison with the other derivatives of the vessel walls, enormously multiplied within the space of three days, are to be found in multitudes throughout the area where progressive changes are most pronounced, and show extremes of variation in form and size. One finds, for example, gitter cells with greatly distended cell body containing one or more huge vacuoles which are filled to the limit with necrotic material. The process of attack and encompassing a bit of foreign substance can often be followed step by step. From that part of the cell body lying nearest to a necrotic element delicate spongiose poorly circumscribed pseudopodia reach out to surround the foreign body (Fig. 16. Pl. II.) which is thus brought within the boundaries of the gitter cell (Fig. 19. c.). Fragments of leucocytes, red blood cells, pigment granules, pyknotic spherules, and with especial frequency, nerve cell nuclei are thus swallowed up to be conveyed by their host to the blood stream.

In fulfilling their office of scavengers the gitter cells are short-lived and degenerated forms are found side by side with those freshly developed. A common appearance is also that of a cell which has loaded itself with dead material and is beginning itself to show regressive changes. Beginning at the periphery the outlines of the element become more and more obscure, the septa of the

outer cavities disappear and the cell contour becomes ragged and irregular. In far advanced forms only the nucleus is still to be seen with a few granular septa or tags of protoplasm clinging to it. Under such circumstances the nucleus itself may be devoured by a neighbouring gitter cell. The speedy death of these phagocytic elements therefore still calls for a corresponding power of increase, which is exemplified by the numerous *karyokinetic figures* distributed through the proliferative zone. While undergoing division the cell loses more or less its lattice-structure and appears granular—often with darker points here and there in its protoplasm. A morphological distinction from mitotic glia cells at certain stages may be difficult or impossible. Fig. 18. a—c. Pl. II. shows three stages in the division of a gitter cell observed 4 days after operation.

No less marked than the rapid multiplication of gitter cells is the proliferative activity of the *glia-nebulae,* which in the last stage had already completely occupied the marginal zone. Their development has continued and the entire region surrounding the platelet, from the mesodermal sheath outward a good distance beyond the limiting zone among practically normal ganglion cells, is thickly beset with glia masses, some of which are really gigantic in size. Often five or six nuclei are grouped closely together in a common protoplasmic mass which presents a finely granular somewhat blurred appearance with absolutely indeterminate contour. Exceedingly pale blue streaks reaching out a little way from the main substance and accompanied by numerous fine dark points represent the rudimentary radiating processes of the glia cluster. Frequently a mild bluish tone varying in intensity is communicated to the entire intercellular substance of a visual field through the presence of myriads of minute points and spurs of protoplasm which belong to the cellbodies and richly branching processes of the thick-lying clusters of the region whose attenuated protoplasm in the confines of the element at a distance from the group of nuclei is invisible excepting through these *basophilic particles.* Commonly certain of the nuclei in such a structure, sometimes all of them have completely lost their membranes and the picture has become so obscured that the nuclei can no longer be distinguished either from each other or from the protoplasma enclosing them. In such cases one can make out only a number of coarse chromatine clumps representing the nuclear contents and sometimes still surrounded by an indefinite pale area which blends with the enclosing outspread protoplasm. Where such glia masses lie directly on a vessel wall they tend to assume an elongated form,

and numerous processes encircling the vessel thus furnish it for a short distance with an incomplete protoplasmic sheath. Karyokinetic figures are still not infrequently observed in the nebulae.

VIII DAYS AFTER OPERATION. (Pl. VII.) After an interval of four days since the last observation the picture within the boundaries of the *platelet* has quite altered, as the result of *exclusive mesodermal proliferation.* The steady invasion of the foreign body by fibroblasts from the periphery has at last resulted in its complete occupation; nowhere is a cavity to be found which the centripetally progressive elements have not reached and taken possession of. In the process of occupation by the fibroblasts two distinct manifestations, first faintly indicated at three days, are now well displayed, resulting in the formation of two morphologically and functionally very different structures,—blood vessels and mesodermal giant cells, which, contrasting as they may appear, evidently owe their differentiated existence chiefly to an accident of position.

In the larger more freely communicating spaces of the platelet where the entering fibroblasts find room for their unhindered further development, the manner in which blood channels arise is beautifully illustrated. One sees at first only a *confusion of spindle-shaped elements* pointing in all directions, their long slender protoplasmic processes crossing each other or sometimes anastomosing. In VAN GIESON preparations the picture is particularly beautiful. There appear numberless bright red *collagenous fibrils* winding through the field from all sides and constituting together a loose irregular network extending throughout the platelet. The collagenous fibrils lie sometimes within the elongated cell body of the fibroblast and its processes, again they course along its surface and may continue free beyond the limites of the cell. Through this disorder of connective tissue cells and fibres are scattered erythrocytes, leucocytes and plasma cells together with a large number of gitter cells, many of which are in advanced stages of degeneration.

In the more open spaces however the fibroblasts have begun to arrange themselves in definite forms; in one place several rows of spindle-shaped elements lying end to end or with ends overlapping, have come to lie approximately parallel with each other and in the passages thus formed red blood cells are sometimes found. (Pl. VII. 5.) Where such *parallel arrangement of fibroblasts* is well marked, one often sees between the rows an element *en face* which repeats in every detail the characters of the early progressive

endothelial cells in the original capillaries during the first stages of the reparatory process. Such elements present an oval nucleus surrounded by a finely granular meshwork of protoplasm with ill-defined borders which is to take part in the formation of the future vessel wall. These cells are also structurally identical with the free endothelial-like fibroblasts mentioned in the three day period. Along the parallel ranks of fibroblasts elements are met here and there taking a divergent direction indicating the place where a lateral branch to the rudimentary vessel will later develop.

In addition to the arrangement in ranks, the new elements have in other places grouped themselves so as to form *broad more or less regular circles* (Pl. III. Fig. 1., Pl. VII. 6.), in which likewise red blood cells are to be found. In such fields the fibroblasts outlining the lumina of the new vessels overlap to form concentric layers still preserving in section their spindle form, while within where they are seen spread out on the vessel wall they present the characteristic endothelial appearance above referred to.

Position and course of the vessel-*anlagen* are wholly determined by their surroundings. When two cavities of the platelet are connected by a narrow opening or passage, the fibroblasts in the first stretch themselves out into long extremely slender elements, two or more rows of which often lie closely pressed together, and thus pass through in threadlike columns the narrowest spaces, occasionally for a considerable distance, spreading out again to more generous proportions, the parallel ranks receeding somewhat from each other, as soon as the second cavity is entered. Into all the spaces of the platelet therefore, affording sufficient room and free communication trains of fibroblasts make their way, accommodating themselves in contour and dimensions to the relations of the spaces where they find themselves, often anastomosing with each other, at other times apparently ending free, and accompanied by elastic fibres and red blood corpuscles.

The second form assumed by the proliferating connective tissue elements on the other hand—*the giant cell*—is found in exactly those locations where, if we imagine the platelet irrigated by a constant protoplasmic stream, the calms and backwaters would occur, namely, along the periphery chiefly, and in the corners and narrow or isolated cavities—where ever space is limited or hardly accessible. The giant cells naturally vary widely in form and size, corresponding in general with the outlines of the space containing them. Some-

times a single giant cell fills an isolated cavity of the platelet, being separated by an interval from the bounding septa (Pl. III. Fig. 2.), or it may spread itself through several adjoining less accessible cavities, often lying directly on the septa.

The protoplasm of the giant cells presents sometimes a finely granular or nebulous appearance of varying density, again a closely meshed chain-like or indistinctly fibrillar structure characteristic of the pial fibroblasts earlier described. (cf. the protoplasm of the giant cell shown in Fig. 2. Pl. III. with that of the fibroblasts "a" and "b". Pl. II. Fig. 3.) There is sometimes a marked decrease in the density of the cell protoplasm toward the periphery.

In considering the origin and relations of the giant cells, a very instructive field is reproduced in Fig. 3. Pl. III. The process of fusing of several neighbouring fibroblasts already described is illustrated at "a". Often the outlines of the individual cells are still in part visible, and not only the elements in the form of typical fibroblasts but apparently also those which have assumed the appearance of endothelial cells take part in the metamorphosis. At "b" Fig. 3. is seen a fibroblast with fairly preserved identity, while the faint streaks close by suggest the disappearance of other elements which are becoming assimilated into the diffuse giant-cell formation. Further is to be noted that in certain places where groups of old and partially *degenerated gitter cells* are found, the crowding together and gradual loss of identity of these elements result in formations strikingly similar to, or even indistinguishable from giant cells arising from fusion of original fibroblasts. The facts that fibroblast and gitter cell are but variations of the same element, and that in the true giant cells slight indications of phagocytic activity are now and then observed in the peripheral portions where fragments of leucocytes or other particles of necrotic material are found enclosed in the cell protoplasm, make the second method of origin of giant cells in certain cases at least possible.

The *number of nuclei* in a giant cell is by no means always in proportion with the size of the element; examples of two or three nuclei in an enormous cell body are found side by side with relatively small forms in which 15 or 20 nuclei are closely packed. (cf. Pl. VIII. 1. and 2.) The nuclear structure varies greatly in different stages. In the young forms the nucleus is round or oval, somewhat smaller than the fresh fibroblast nucleus, and contains 1—3 coarse chromatine granules, in general resembling rather the nucleus of the gitter cell than that of the fibroblast. Increase in the

number of nuclei in the formed giant cells takes place by both methods,—*direct division* and *mitosis*. The former process is illustrated at "d", Fig. 3. Pl. III. Examples of the early stage of karyokinesis are shown in Fig. 5. taken from a later period. The latter method is probably the more frequent, not only are fairly numerous instances of regular mitosis observed but also here and there multipolar divisions. The most marked increase of nuclei appears to be however in the *transitional forms* from fibroblast to giant cell. In these elements, found particularly on the periphery of a consolidating mass, bipolar divisions are especially frequent and multipolar divisions not rare.

In 8 days the platelet has become from periphery to centre the scene of intense proliferative activity, the last remains of the degenerated haematogenous elements are being rapidly removed from the field by gitter cells, and mesodermal tissue elements have taken their place. Coincident with these luxuriant proliferative phenomena and the appearance of the first actual new blood channels, *beginning regressive changes* are noted in the very elements which have but just come into possession of the field. Apart from the broken down gitter cells, frequently isolated fibroblasts and small giant cells show beginning vacuolisation in the cell body, often with the deposite of yellow pigment. The differential characters of many of these degenerated elements are quite lost and it is absolutely impossible to say whether the cell is a fibroblast or gitter cell.

The mesodermal sheath has increased appreciably in thickness since the last period and is now in most places composed of several layers of fibroblasts which appear to isolate the platelet completely from the tissue of the cortex. (Pl. IV. Fig. 1.) New gitter cells have also been formed simultaneously with the fibroblasts and lie in considerable numbers just outside the mesodermal sheath, chiefly underneath the platelet, intermingled with free fibroblasts or endothelial cells, vessel-*anlagen,* and glia-clusters. Among these gitter cells mitotic figures are relatively common. Many of the elements however are old or degenerated forms. The nuclei are still usually intact while the lattice-work of the cell body is torn and irregular or has disappeared in varying degree. Many times the protoplasm shows rather a granular than a latticed structure, and in considerable areas nothing remains but naked gitter cell nuclei, around which a few irregularly disposed granules indicate the place of the cell body. Such areas present the appearance of having been sprinkled with a multitude of fine points giving them a bluish tone reminding one

of the previously described picture in which the marginal zone was thickly occupied by the basophilic particles of glia-cluster-formations.

Plasma cells, both young and adult, with all possible transition forms are found abundantly in the pia and mesodermal sheath as well as in the neighbouring dilated blood vessels entering the cortex from the pia, and in their adventitial lymph spaces. (Pl. VII. 4, 10.)

The *glia at 8 days* also shows distinctly wide spread early *regressive* changes in the more distant parts of the proliferative zone. It has been seen that the progressive process of the non-nervous ectodermal elements is a *centripetal* one with reference to the foreign body, the first active forms occurring in the medullary substance and in the limiting zone. Gradually closing in upon the platelet, by the end of the third day the marginal zone is thickly sewn with progressive elements, chiefly glia clusters, while over a wide radius on all sides proliferative changes of somewhat less pronounced type occupy the field. It is among these latter in the peripheral parts of the limiting zone that the first regressive changes are met. They consist in the fading and gradual disappearance of the protoplasmic cell body leaving a pale swollen nucleus with its large irregular chromatine clumps. For the most part traces of the cell body are still present in the form of small slightly staining patches, tags or points of protoplasm surrounding the nucleus which may otherwise appear quite naked. Thus the several nuclei of a cluster being no longer united by a visible common protoplasmic body often apparently bear no other relationship to each other than that of proximity.

In the marginal zone on the other hand the cell bodies of the glia nebulae are still intact and have indeed continued to grow. At this stage however they rarely show the peripheral basophilic particles characteristic of the most active progressive state and the protoplasm has a pale more or less homogenous appearance. That nevertheless the glia cells surrounding the platelet are still in a progressive condition is shown by the mitotic figures which are not infrequent in the Rasen-formations.

Concerning the *myelinated fibres* in the region of operation there is practically nothing to be added to what was said at the close of the passive period. The nerve fibres can be followed toward the platelet to varying points within the limiting zone. Here they stop, and beyond in the marginal zone only degenerated fragments occur. In the platelet itself no trace of nerve fibre or axis cylinder exists. The only difference between the present picture and the preceeding

is perhaps that the moniliform degeneration in and surrounding the limiting zone is somewhat more marked.

XII DAYS AFTER OPERATION. The connective tissue elements which in the last stage had penetrated to all parts of the platelet have during the interval still further increased in numbers, both through the ingrowth of new fibroblasts from the pia and mesodermal sheath as well as through frequent mitoses in the platelet itself. From all these elements an increasing number of blood channels has been laid down many of which are filled with red blood corpuscles and are furnished with an elastic membrane, as is also the case with the new vessels which have appeared in the mesodermal sheath. *In the pia itself the progressive activities are somewhat subsiding;* the luxuriantly developed connective tissue elements of the earlier stages, with round swollen nuclei containing huge chromatine clumps, and thick cell bodies with long substantial processes, occur in smaller numbers. Opposed to these are found numerous shrunken forms with small angular deeply staining nuclei and long slender polar processes. For the assumption that the second type of cell represents the involution stage of the first, speak the facts that these evidently regressive elements are found in the place formerly occupied by the progressive elements, that many of them still show the same general characteristics, and that moreover at all stages there has occured among the actively proliferating connective tissue cells a certain number of involutional forms, and that the number of these forms tends to increase in succeeding stages of the reparatory process. The likeness of such regressive forms to ordinary adventitial cells has been repeatedly pointed out. Through the diminishing number of large cellular elements and the narrowing of the connective tissue spaces, the thickness of the pia is also decreasing.

Among the abundant fully developed *plasma cells* still to be found in the mesodermal sheath are encountered occasional *regressive forms.* In such elements the nucleus becomes smaller and more intensely basophilic until there remains finally in the cell body only a minute round structure staining uniformly and intensely so that not the slightest detail of structure can be recognised. Sometimes degenerated plasma cells are seen with two such minute pyknotic nuclei. The cell body always retains its characteristic intensity of staining, often taking up with extreme avidity the basophilic stain, and in some cases reaches an enormous size. In structure the cell protoplasm appears perhaps a little more homogeneous than normal and frequently shows numerous minute light pun he l out areas. It

has often lost its regular contour and in many places has an appearance as if bits of the protoplasm had been torn out of the margin of the cell. In other forms the whole cell is shrunken and stains so deeply that it is all but impossible to distinguish nucleus from cell body. In these elements the contour reaches an extreme of unevenness—the whole margin is ragged and shreds and wisps of protoplasm remain attached, between which bits of the cell substance have fallen away.

The same multitude of intermingled cellular elements seen in the last stage just outside the mesodermal sheath is here again encountered. The glia nebulae have not essentially changed and still show mitoses. Fibroblasts active or regressive are also present, but the bulk of the elements is made up of *degenerated gitter cells* many of which are beginning to show interesting nuclear changes. In comparison with plasma cell nuclei the nucleus of a normal fresh gitter cell is much paler, containing less chromatine, and no special tendency toward a peripheral bead-like arrangement of the chromatine clumps characteristic of plasma cells. In the older forms however the gitter cell nucleus also shows a development of chromatine granules which often collect on the inner surface of the membrane showing thus a remarkable similarity to plasma cell nuclei. (Pl. IV. Fig. 2.) If in addition the cell body is in an advanced stage of degeneration and there remain only a few deeply staining fragments closely surrounding the nucleus, the resemblance to plasma cells is even more striking. Practically never though, do the nuclear granules of the gitter cell reach the size of the peripheral chromatine clumps in the plasma cell nuclei, nor is it probable that its protoplasm in any stage of degeneration becomes so intensely basophilic as the protoplasm of plasma cells. With age the gitter cells appear to lose the elasticity of their cell body. In place of the bizarre forms of the young elements one finds among the older cells whose cell bodies are still preserved, mostly regular outlines — spherical forms with well defined borders. (Fig. 2. Pl. IV.)

IV WEEKS AFTER OPERATION. (Pl. VIII.) The contents of the platelet now present a very compact appearance as compared with the previous stage, the difference being due to the enormous increase in *mesodermal giant cells* which occupy every crevice not filled by new blood vessels and trains of fibroblasts, accomodating themselves in form to their surroundings so as to leave practically no space empty. The giant cells are of all sizes and the number of nuclei varies

between two or three and 75 or 100, or even more. They lie with especial frequency along the septa of the platelet and fill up the smaller cavities completely, while the fibroblast trains and blood channels course through the more central and open places.

Parallel with the progressive increase in the number of fibroblasts in the platelet from the time of their first appearance up to the present, a steady *increase in the collagenous fibrils* has also been noted. They richly accompany the trains of fibroblasts and vessel-*anlagen* giving to VAN GIESON preparations the appearance of a field crossed and recrossed by winding intersecting bright red paths, in the spaces between which the giant cells are moulded.

The *life of the giant cells* is apparently a short one. Being merely plastic space-filling elements whose cell body and contained nuclei seem capable of almost indefinite increase, they often attain colossal proportions. The central portions of these gigantic masses being shut off from any possible blood supply are bound soon to degenerate. Moreover the very position of the giant cells in the corners and blind recesses of the platelet where blood channels do not readily make their way, preeminently favors their rapid involution. In the present stage nearly every giant cell shows regressive changes more or less pronounced. Of these changes, which are of a most varied character, several typical forms are reproduced in Plate III. Fig. 6. shows one of the smaller giant cells in which both cell body and nuclei are shrunken, the latter to a marked degree, showing angles, folds, and incisures into the nuclear substance. The borders of the cell are irregular and ragged and vacuoles have already appeared in its protoplasm. In Fig. 7. the fragments "a", doubtless represent a nucleus in karyorrhexis. At "b" is well shown the characteristic appearance of the chromatine clumps in giant cell nuclei. There is usually one or more such chromatine masses larger than the others and composed of several deeply staining coarse granules united or partially surrounded by an irregular umbra. In the fibroblasts also this appearance is regularly observed. (cf. Fig. 3. a. Pl. II.) Fig. 8. shows several regressive phenomena. The *cell protoplasm* stains very irregularly, reaching in some places extreme rarefaction (d) which evidently preceeds vacuolisation (e). At "b" a pyknotic nucleus is seen. "c" represents probably a direct division. The cell bodies of the giant cells disappear through vacuolisation. Throughout the platelet numberless vacuoles are to be observed in the protoplasm, many of them reaching enormous size. The *nuclei* show two predominating degenerative changes. In the

first, the nucleus becomes swollen and pale, the chromatine gradually collects into a central globular mass until finally nothing can be made out between the central chromatine sphere and the nuclear membrane. The latter at length disappears and only a pyknotic spherule remains. Various stages of this process are found in nearly every giant cell showing regressive changes. (Pl. VIII. 5.) The second form of degeneration, general pyknosis, is shown in Fig. 9. Pl. III. Here many of the nuclei at least appear to shrink as a whole, at the same time taking up the stain more deeply, and the end stage is a collection of various-sized intensely basophilic spherules and irregular masses. Pyknosis and karyorrhexis often go hand in hand.

Up to the present the proliferative phenomena in the *mesodermal sheath* have been subject to constant increase. At first thickest where it joins the pia the sheath gradually extended downward until single long threadlike fibroblasts reaching across underneath the platelet completed the capsule by uniting the segments descending on opposite sides. When this stage was reached the continued multiplication of fibroblasts resulted in increasing the thickness of the sheath; just as in the pia the early progressive changes in the connective tissue elements brought about a marked thickening of that membrane, so here successive layers of fibroblasts have been laid down until in the preceeding period the sheath at some places was made up of 6 or 8,—even 10 or 12 closely approximated parallel rows of spindle cells. And later, just as in the pia the progressive changes gradually subside, at first in the more remote parts, until at present only in the immediate vicinity of the platelet is marked thickening still to be noted, so the mesodermal sheath or false pia now also begins to show a tendency to decrease in thickness. From many of its elements large blood vessels are formed, others go to form giant cells, the majority within the platelet but a small number also without in the adjacent marginal zone. The *larger vessels* of the sheath, already provided with an elastic membrane and filled with blood, either follow the course of the capsule, skirting the periphery of the platelet, or penetrate directly into the latter. The walls of these large vessels are no longer composed of single or double rows of fibroblasts bounding a wide lumen but consist of several parallel ranks of spindle cells, the number of ranks corresponding proportionally with the size of the vessels which are developed in large part at the expense of the lumen. When an element is encountered in the free space between the

ranks of the two sides, spread out on the inner vessel wall where its whole surface is better exposed to view, such an element reveals all the characteristic features of endothelial cells; on the other hand there is occasionally seen among the elements of the outermost rows of spindle cells a somewhat more deeply staining apparently shrunken form with thin sometimes sinuous polar processes, which strongly suggests the appearance of an adventitial cell. *All these types however, the fibroblasts of the wall, the inner unmistakable endothelial elements, and the outer adventitial-like cells, are apparently but modified forms of the same cell type and derived from the single lines of spindle-shaped fibroblasts which originally marked out the place where the new vessel was to be developed.* The picture also recalls the often mentioned relation in the pia, first observed 18 hours after operation (Pl. II. Fig. 1.), where among actively proliferating connective tissue cells forms which doubtless represent regressive changes are found in varying proportions, few at first, their number increasing in the later stages as the progressive phenomena begin to subside.

As a rule in all the new vessels large and small thus far observed, the composing elements are arranged with their long axes parallel with the course of the vessel. Only rarely, in the present period, are elements found in the larger of the new formed vessels, which from their form and position must be looked upon as *muscle cells.* The nuclei are long bluntly spindle-shaped and lie with their axes at right angles to the course of the vessel, the cell body in the form of two slender polar processes, partially encircling its calibre. These developing muscle cells occur as yet in very small numbers, singly or in pairs or threes. As to their origin our preparations do not furnish conclusive evidence; only this much can be said, that they are *morphologically indistinguishable* from the mass of spindle-shaped fibroblasts which go to make up the other layers of the new vessel wall.

Gitter cells are still being freshly derived although probably in smaller numbers. Among the crowding spindle cells numerous forms are also met which it is absolutely impossible to identify—whether they partake more of the nature of fibroblast or gitter cell it is difficult to decide.

Plasma cells appear to be more numerous than at any previous period and are found not only in the mesodermal sheath but scattered about through the platelet among the ranks of fibroblasts as well. They have attained a larger size and present more clearly

than at any other stage all the characteristic features of the adult cell. Fig. 4. Pl. III. shows a group of typical elements from the platelet. The round nucleus with peripheral chromatine rosary and central nucleolus, the nebulous, varyingly dense, strongly basophilic cell protoplasm, all in the last degree characteristic. Exceptionally in relation with the new blood passages a fresh mast cell is to be seen.

The progressive changes on the part of the *glia* which in the last stage were subsiding on the outskirts of the operated region are now confined still more closely to the immediate vicinity of the foreign body. Here the nebulae are still active and quite often mitotic figures are observed among them. In addition real glia monsters are sometimes found in which an enormous nucleus of very irregular outline suggesting the fusion of the several nuclei of a cluster, is contained within a protoplasmic mass approximating in size that of the smaller mesodermal giant cells of the platelet. During the progressive process the nebulae have crowded ever closer to the mesodermal sheath and numbers of them lie in direct relation with it. In some places even typical *Rasen*-forms can be demonstrated among the fibroblasts themselves which compose the sheath, particularly in its inferior portion where the layers are sometimes less complete or more loosely arranged. *Glia cells have in no case however passed the barrier of the fibroblast sheath;* they lie upon it, even among its elements, and those near by send processes which attach themselves to its outer surface, but up to the present stage, 4 weeks after operation, they have not exceeded it— and *no single ectodermal element has found place within the limits of the platelet.*

Material from the final stage stained by the Weigert-Wolters method for the *myelin sheath* and by Kaplan's method for the *axis cylinder* reveal nothing new except an increased myeline disintegration in the zone surrounding the platelet where countless spherules are thickly scattered. Within the platelet as well as in the marginal zone directly adjoining no trace of a nerve fibre is to be discovered.

RÉSUMÉ.

The material from our experiments has enabled us to study a number of successive episodes in the histopathological process following the introduction of a foreign body into the cortex. It now remains to review briefly these various phenomena in their individual

characters and, so far as possible, in their relations to each other as factors in an unbroken series of reparatory changes.

It has been seen that the process may be divided into an *initial passive period and a subsequent period of proliferation, which in turn is followed by a terminal period characterised by involutional changes.*

The passive period (Plates 5 and 6, Schemata 1 and 2) embraces roughly the first *24 hours following operation.* During this interval the phenomena within the platelet are purely those of stasis. At once succeeding the initial haemorrhage the accumulation of white blood corpuscles begins, this process being more rapid than that of degeneration, so that by the end of the period the platelet is filled with leucocytes, which have also wandered in great numbers into the marginal zone, not however passing the limiting zone. From the first, mast cells and rudimentary plasma cells have been present in small numbers, the former apparently of leucocytic origin (eosinophiles?), the latter representing modified lymphocytes. Both these forms are encountered first in the pia and during the passive period the young plasma cells are rarely found far from their place of origin, and fully developed forms are seldom met. Adult mast cells on the other hand are present early and show more pronounced migratory activity than any other element of haematogenous origin, being found in the platelet, in the marginal and limiting zones, sometimes in clusters, and occurring singly even some distance outside the limiting zone. Among the lymphocytes and young plasma cells mitotic figures are occasionally observed. The life of the leucocytes assembled in the platelet and surrounding zone is short; after fulfilling their function in connection with the establishment of a blood stasis they quickly degenerate. By the end of the first 24 hours myriads of regressive forms obscure the field and their subsequent disappearance is comparatively rapid. That the wandering leucocytes in the marginal and limiting zones may have some part to play in the removal of necrotic tissue elements can not be denied. As a matter of fact by the end of the passive period many of the ganglion cells directly damaged by the operative attack have completely vanished while at this time the gitter cells are only beginning to make their appearance and are probably not yet phagocytic. On the other hand the only direct observation which might support the assumption of the phagocytic rôle of the leucocytes in this connection is their occasional occurrence in the pericellular shrinkage space of altered ganglion cells.

Marchi preparations of material from an animal killed at the end of the first 24 hours were negative, showing that the osmic acid reaction is not present at this early period. It is therefore impossible to say what part the leucocytes may have in the removal of broken down myeline before the appearance of the gitter cells. In any event the phagocytic activity of the leucocytes must be considered a relatively minor one and they themselves fall a prey to the real phagocytes, the gitter cells which come upon the scene toward the close of the passive period. *That any further metamorphoses of the white blood elements take place beyond those which result in mast cells and plasma cells, our material furnishes not the slightest evidence to assume. Above all are our observations against the possibility that a transformation of haematogenous elements into tissue elements in the cerebral cortex can occur.* The appearance of mitoses, which at all events are very rare, indicates nothing beyond the fact that the white blood cells accumulate not only from the blood stream, but may also occasionally increase directly through division.

The nervous elements in the zone surrounding the platelet, which have suffered directly through the operative attack, undergo rapid dissolution and by the end of the passive period have practically disappeared from the field. The original limits of the marginal zone have also been slightly enlarged through the degeneration of certain of the tissue elements on its outer borders, so that at the close of the period this zone appears as a wide relatively clear space occupied only by leucocytes, and affording free room for the development of the ingrowing vascular and glia elements during the succeeding stages.

The earliest, indeed the only significant proliferative phenomena of the passive period are those which occur in the pia surrounding the site of the lesion. Here the connective tissue elements enter at once into the progressive stage causing an *early and marked thickening of the pial membrane,* the proliferative changes antedating by at least 24 hours changes of a corresponding degree in the cortex. *Moreover in the pia are found the earliest mast cells and the earliest plasma cells, and here also are first developed fibroblasts and gitter cells, representing modified forms of the original connective-tissue cells.*

In the cerebral tissue itself the progressive changes during the initial period are exceedingly slight and consist solely in minute alterations going on within the individual endothelial and glia cells, first in the white matter underlying the lesion and gradually spreading

through the cortex. No new elements have however been formed and the topography of the operated region, except for the disapperance of necrotic cells, still remains unchanged.

At about the beginning of the second 24 hours the proliferative period proper may be said to begin. (v. Schemata 3—6.) The leucocyte accumulation in the platelet has reached its maximum, mesodermal elements, fibroblasts and collagenous fibrils, are beginning to enter from the pia, and occupy the cavities of the platelet in ever increasing numbers, mitoses occurring frequently, while the haematogenous elements become progressively fewer.

In the pia whose spaces at first contained numerous leucocytes, normal and modified lymphocytes now come to predominate and among them the earliest fully developed plasma cells are to be found. From the cut edges of the pia certain of the proliferating fibroblasts soon arrange themselves to form a sheath separating the foreign body from the cortex. This structure gradually extends downward and by the end of the *fourth day* has usually completely enclosed the platelet. While the mesodermal sheath is chiefly of pial origin, fibroblasts springing from the proliferating cortical vessels which early in the active period make their way into the marginal zone, may also contribute to its completion. Having surrounded the foreign body the sheath tends to increase somewhat in thickness, reaching a maximum in our experiments on the twelfth day. From its inner surface spring trains of fibroblasts which together with those entering directly from the pia and those penetrating from the cortex below, soon traverse the platelet in every direction. By the end of the first week they have spread through all its parts; *fibroblasts* and *gitter cells* develop side by side from the mesodermal elements of the pia and the enclosing sheath, the fibroblasts marking out the outlines of the new blood ways while the gitter cells carry away the broken down haematogenous elements. But thus far the new structures are loosely distributed through the platelet without by any means filling it. The filling in is accomplished through a third modification of the connective tissue elements—*the giant cell,* which makes its appearance about the fourth or fifth day in the shut off corners of the platelet, multiplies rapidly and before the end of the fourth week occupies every bit of territory not actually taken up by the fibroblast trains and rudimentary blood vessels.

Turning now again to the accompanying phenomena in the glia and vascular elements of the cortex, one finds at the beginning of the second day mild but wide spread and parallel progressive changes

in these two tissues. *In the vessels* these changes are briefly as follows;—first comes simple proliferation of the endothetial cell bodies which become visible as a fine irregular meshwork. By the second day this process has rendered the capillary walls completely visible. Next occurs division of the endothelial nuclei with the formation of protoplasmic buds on the vessel wall, these soon taking the form of capillary sprouts, often establishing connections with other capillaries in the neighbourhood. The endothelial offshoots increase in numbers and are soon found abundantly as fibroblasts lying free in the marginal zone or arranging themselves in parallel rows to form new vessels. Simultaneously with the throwing off of fibroblasts from the vessel wall, gitter cells also appear in the cortex, both cell types arising, as numberless pictures in our preparations indicate, by a precisely similar process; namely, the division of an endothelial nucleus and the separation of a second cell individual from the vessel wall.

The points speaking for the endothelial origin of the gitter cells are:

(1) They occur *simultaneously* with the unmistakable endothelial outgrowths—capillary sprouts and free fibroblasts. In the early period when the vessel walls are in a state of simple proliferation before the formation of new elements has occurred, gitter cells are not found.

(2) In *place* the correspondance also obtains. Whereever in the cortex the vessel walls have reached the proliferative stage in which fibroblasts are given off, there gitter cells are also found, and not elsewhere in the early stage before wandering has begun.

(3) The first gitter cells to be found in the cortex do not occur free, but invariably in *closest relation with the proliferating vessel wall.* At 24 hours the number of gitter cells is small and all show this intimate connection with the vessel, none are free; at 30 hours the number is somewhat increased, the majority are still lying on the vessel wall or in the perivascular space, while a few have begun to wander and are found lying free in the tissue, but still in the vicinity of the blood vessels.

(4) Progressive types possessing all the morphological characters of gitter cells are observed actually springing from the vascular parietes, and moreover young forms are met often enough in which the only certain point is their endothelial origin, it being impossible to say whether their further development will result in gitter cell or fibroblast.

(5) In the pia the transition from connective-tissue (endothelial) elements to gitter cells may be directly followed.

The new mesodermal elements from the proliferating capillaries and smaller vessels of the limiting zone, making their appearance during the second day after operation, soon scatter themselves through the marginal zone: rudimentary vascular tracts are laid down, between which the multiplying gitter cells wander freely subserving their phagocytic function by removing from the field remnants of tissue cells, wandering leucocytes, or pigment from haemorrhagic foci, and in their turn disappearing.

The direction of mesodermal occupation of the marginal zone is the same as in the platelet, from the periphery toward the common centre. In the platelet this process results in the complete filling of the space by elements of a similar origin, but in the marginal zone this is not the case. In comparison with the platelet itself this region remains at best but sparely vascularised. Progressive changes in the *glia* which were going on early and simultaneously with those of the vascular elements in the limiting zone and white matter soon follow them in the marginal zone. Early during the second 24 hours rudimentary glia nebulae are discovered here and there in its outer confines,—two or three pale nuclei grouped together in a faint protoplasmic mass beset with a varying number of basophilic particles. Soon karyokinetic figures appear both in the isolated nuclei and in the clusters, the individual elements rapidly increase in size, the glial occupation also proceeding in the direction of the platelet, until by the third or fourth day the ectodermal constituents of the marginal zone have quite outnumbered the mesodermal, which are now found crowded together in the immediate vicinity of the platelet and its capsule, while the glia cells are still most numerous in the more peripheral portions of the marginal zone. By the end of the first week the ectodermal elements have made themselves masters of the field, enormous glia clusters are found in intimate relation with the mesodermal sheath, and the whole surrounding region may present with the low power a faint bluish tone due to the myriads of fine basophilic particles belonging to the protoplasm of the proliferating glia. At the same time beginning regressive changes are noted in the outermost portions of the zone of glial proliferation. Here the cell bodies of the glia clusters stain less and less deeply and gradually disappear, leaving apparently isolated nuclei which are often of very irregular outline. Soon in the marginal zone itself, peripheral basophilic particles no longer appear

and mitoses are less frequent; by the end of the fourth week all progressive processes have for the most part subsided in the territory surrounding the platelet, glia activity being confined to a narrow belt directly adjoining the mesodermal sheath. At this point ectodermal and mesodermal elements occur side by side, mesodermal giant cells are occasionally laid down outside the sheath in the region so thickly occupied by glia-clusters, and the latter in turn grow close on to the sheath or may even be found lying among its elements. Up to this period however—four weeks after the injury—no element of ectodermal origin, either nervous or non-nervous, has penetrated beyond the limits of the mesodermal sheath and found its way into the platelet.

At the close of our series the platelet is filled with mesodermal derivatives. These, excluding the haematogenous elements, occur under three forms,—(1) *Isolated cells and cell groups,—fibroblasts and gitter cells.* The fibroblasts are still actively proliferative and frequent bipolar or multipolar cell divisions are observed; at the same time collagenous fibrils are being abundantly differentiated and make up a not inconsiderable part of the platelet content. (2) *Giant cells* which are evidently serving as temporary occupants of space, and which are already subject to widespread regressive changes. At some points they are being replaced by new trains of fibroblasts and collagenous fibres. (3) *New blood vessels* which take an ever increasing part in the occupation of the foreign body.

In the formation of new vessels the fibroblasts which at first are scattered about with their axes running in all directions, arrange themselves into more or less parallel rows bounding a wide lumen which becomes progressively narrower with the accumulation of mural elements. In cases where such a rudimentary blood channel can be well observed in longitudinal section one sees that the composing elements on the lumen have assumed all the features of typical endothelial cells while among the cells making up the outer portion of the wall here and there a smaller somewhat shrunken element suggesting regressive changes appears, recalling the adventitial cells in normal vessels. Cells analogous with these mural types have been seen to occur closely associated with each other in the early proliferating pia and to represent doubtless different stages in the evolution of the original connective tissue element.

The disposition of the collagenous and elastic fibres shows again the intimate relation between pial connective tissue elements, fibroblasts, and cortical endothelial cells on the one hand, and between

the various mural elements of the larger finished vessels on the other. The elastic membrane underlying the endothelial cell layer of all blood vessels is a definite product having a constant staining reaction (black with resorcin-fuchsin). Similarly the collagenous fibres given off by the proliferating pial connective tissue cells and by the fibroblasts everywhere including those of the blood vessel walls show a definite staining reaction (red with acid fuchsin). While however the elastica proper remains unstained in van Gieson preparations, the collagenous fibres do not invariably remain unstained in Weigert specimens, and there are doubtless present in the vessel walls in addition to the many fine true elastic fibrils which run side by side with collagenous threads as seen in Weigert preparations counterstained by van Gieson's method, numerous fibres which react indifferently to either method. In sections of vessel walls in preparations stained by the combined method one sees in the outer portion a rich network of connective tissue fibres running between the cells, penetrating between the individual muscle elements which they thus surround and ending often directly on the elastic membrane in the form of a small conical foot. In other cases the fibres which penetrate between and surround the muscle cells appear to be directly continuous with the elastica and show a strong affinity for the Weigert stain, while in the adventitial sheath itself collagenous and elastic fibres are found constantly side by side.

If the various foregoing observations are correct, we have to consider the *connective tissue cell* such as occurs in the pia as the elementary structure, modified or specialised forms of which appear as *fibroblasts, gitter cells, giant cells, vascular endothelial and adventitial cells.* Of these the gitter cells are preeminently phagocytic, the giant cells preeminently space-filling, and the fibroblasts preeminently concerned with the formation of new blood ways and the secretion of collagenous connective tissue. In the normal resting cortex these three types do not occur and the mesodermal elements are represented solely by the endothelial, muscle, and adventitial cells of the vessel walls, of which the endothelial cell doubtless expresses the most highly differentiated type. After the cortex has been injured however, all the mesodermal elements in the surrounding region undergo corresponding changes. Outspoken progressive modifications are earliest seen in the pia, but identical alterations soon make their appearance in all the cortical vessels as well. Under the influence of these changes the mural elements gradually lose their special characters and return as it were to the

embryonic state. Thus endothelial and adventitial cell are no longer distinguishable as such, but only in their common form, the fibroblast, whose features are the same whether it be derived directly from the pial connective tissue or from an endothelial cell of a cortical capillary; and of the fibroblasts, one may go to make a gitter cell, becoming actively migratory, phagocytic and short-lived, a second becomes an endothelial cell in a new vessel with the capability of giving off true elastic substance, while a third apparently maintaining more completely its original nature, appears as an adventitial cell bounding the vessel without and producing collagenous connective tissue.

Rod-like cells *(Stäbchenzellen)* which so abundantly accompany many proliferative vascular changes in the human cortex, are not found in the rabbits' brain.

After the completion of our series of experiments there appeared a report by Borst (Würzburg), "Neue Experimente zur Frage nach der Regenerationsfähigkeit des Gehirns", in which he studied the processes following the introduction of small porous celloidin blocks into the cortex of rabbits. The nature of this report and the conclusions to which the author comes do not warrant detailed consideration. The reparatory process was followed *from the fourth day* to the seventh week. As has been pointed out the first two or three days following operation constitute the all-important period for the observation of the changes in pia and cortical vessels, and the appreciation of the nature and significance of their derived elements. Without a careful study of the first three days interval the understanding of these processes is impossible. Borst began his observations at the fourth day. He further speaks of a new growth of glia and nerve fibres *in the foreign body*, according to the report, "nach Verlauf von 6 Wochen können die Poren von neugebildeter Glia *völlig durchwachsen* sein". In our own experiments what may take place during the two weeks following their termination it is of course impossible to say. So much however is certain, that up to the end of the 4th week not a single glia element had found its way into the foreign body which was occupied exclusively by mesodermal structures. Most astonishing of all however is the author's statement that he has observed a *newgrowth of myelinated nerve fibres into the spaces of the foreign body*, that he has even been able to follow these new fibres to their *union with ganglion cells lying outside the foreign body.* From our experiments the following observations regarding the nervous constituents of the

operated region agree with the known facts as to the regenerative capacity of the various cortical elements. The ganglion cells in the zone directly attacked rapidly degenerate and disappear. Of the more remote and consequently less severely injured elements a certain number later degenerates while others are capable of restoration. An increase in the number of ganglion cells by mitosis or any other method, there is not the slightest evidence to suggest. As for the myelinated fibres of the necrotic area their degeneration is rapid and final; for the period of our observations no trace of regenerative activity was to be discovered.

LEGENDS TO THE PLATES.

PLATES I to III contain pen reproductions drawn to a uniform scale by the use of the camera lucida. Outlines and proportions were indicated with ZEISS $^1/_{12}$ homog. immers., ocular I, after which details were completed with ocular VIII. Most of the preparations used were stained with Methylene blue (NISSL's method) or Thionin. When other stains were employed it will be indicated in the descriptions. (It is to be observed that in the lithographic reproduction the pictures are unavoidably rendered somewhat sharper and show the minuter details with a slightly greater degree of distinctness than in the original.)

PLATE I.

Figures 1 to 6, phenomena 6 hours after operation. (Figs. 1—4, 6, Kresyl violet; Fig. 5, Methylene blue.)

Fig. 1. Modified lymphocytes or transitional forms to plasma cells.
 (a) Forms in the thickened pia showing characters of plasma cell nuclei.
 (b) Forms in platelet and marginal zone showing development of cell body.

Fig. 2. Regressive pial connective tissue cells in portion of the pia thrust in between the foreign body and cortex during operation.

Fig. 3. Normal capillary in marginal zone in immediate proximity to the platelet.

Fig. 4. Section of capillary in the limiting zone showing the earliest progressive changes in the endothelial and adventitial cells and their distinguishing characters.

Fig. 5. Capillary in the white matter underlying site of lesion. Early endothelial proliferation with protoplasmic meshwork of cell body becoming visible. Also a progressive glia cell showing the relation of its developing processes to the capillary wall.

Fig. 6. Earliest stage of proliferation of pial mesodermal elements,— their endothelial character is still apparent.

Figures 7 and 8, 12 hours after operation.

Fig. 7. Advanced degeneration of a ganglion cell in the marginal zone. Cell body shows formation of ringlets, and in the shrunken deeply staining nucleus 2 nucleoli can just be made out. No traces of cell processes remain.

Fig. 8. (a) Normal polymorphonuclear leucocyte in the platelet.
(b) Basophilic polymorphonuclear leucocytes in which the outlines of the deeply staining nuclei are more or less obscured by surrounding intensely basophilic granules, cell body also taking up the stain.
(c) Group of fully developed mast cells in marginal zone. These elements also appear to be polymorphonuclear but the nuclear outlines are much obscured by the coarse granulation of the cell body.
(d) Pyknotic degeneration of cell body of a polymorphonuclear leucocyte. Here the form of the fading nucleus remains distinct as the spherules develop first peripherally. (In mast cells the granules are smaller than these pyknotic spherules and accumulate about the nucleus.)

Figures 9 to 15, 24 hours after operation.

Fig. 9. Pyknotic degeneration in polymorphonuclar leucocytes.
(a) Initial stage with few marginal spherules.
(b) Morula-like appearance.
(c, d) Later stage with fading of cell body.
(e) Nucleus remains, surrounded by spherules—no trace of cell body.
(f) Final stage—only a cluster of spherules indicating site of previous leucocyte.
(g) Large regressive lymphocyte with vacuoles in cell body.

Fig. 10. Degenerated polymorphonuclear leucocytes—only the shrunken, elongated, and bizarre forms of the deeply staining nuclei remain.

Fig. 11. Progressive capillary in the periphery of the limiting zone, showing intimate relation of the developing gitter cell with the vessel wall.

Fig. 12. Fresh endothelial sprout in marginal zone.

Fig. 13. Progressive capillary in white matter outside the limiting zone. At (a) a proliferating mural element, probably adventitial, tending to assume the form of a fibroblast. One slightly progressive endothelial cell and 2 glia nuclei also present.

Fig. 14. Old degenerated artery in cortex outside limiting zone. The altered elastica has become partly visible (b). In the angle where a branch arises 2 fresh gitter cells appear (a), still in intimate relation with the vessel.

Fig. 15. Field in white matter underlying lesion, showing a markedly progressive capillary, whose endothelial cell bodies have become extensively visible (d). At (a) an adventitial nucleus is seen lying wholly without the limits of the capillary lumen. (b) Ad-

vanced stage of glia proliferation with formation of peripheral basophilic particles. The glia changes in the white substance are early more advanced than in the cortex.

(c) Probably also a proliferative glia cell.

(e) Regressive glia nucleus showing early stage of vacuolisation.

PLATE II.

Fig. 1. Section of proliferating pia *18 hours after operation.*

(a) Progressive endothelial cells whose processes make up the connective tissue reticulum of the thickened pia.

(b) Superficial cells representing a more progressive stage and assuming the form of fibroblasts.

(c) Involutional forms of connective tissue elements.

(d) Early pial gitter-cells differentiated from the connective tissue elements.

(e) Transitional form from (a) (endothelial) to (b) (fibroblast).

Figures 2 and 3, 6 and 7, 30 hours after operation.

Fig. 2. Corresponding section of proliferating pia at site of lesion, at 30 hours. Both layers (a) and (b) show marked increase in thickness. In layer (a) only traces of the previous reticulum are visible, outlines of cell bodies are very indistinct and the protoplasm shows a finely granular structure. At (c) two young plasma cell nuclei are seen.

Fig. 3. Mesodermal elements in and near the pia.

(a) Fully developed fibroblast growing into a cleft between two layers of the pia. The appearance of the nuclear chromatine and of the protoplasmic cell body is characteristic. In the latter the peculiar fine chain-like meshwork is to be made out.

(b) Large pial fibroblast with two nuclei.

(c) Pale fibroblast without processes and showing girder-like arrangement of nuclear chromatine.

(d) Karyokinesis in a fibroblast in the platelet. The processes have disappeared and the fine reticular appearance of the protoplasm has been replaced by a uniform granular structure.

Figures 4 and 5, 8 to 14, 48 hours after operation.

Fig. 4. Endothelial sprout from capillary wall in marginal zone, the new element showing the features of a fibroblast.

Fig. 5. Active endothelial proliferation in a marginal zone capillary.

(a) Progressive endothelial cell.

(b) Offshooting fibroblast.

(c) Freshly derived gitter cell lying parallel with the vessel wall. The close similarity in structure of all these elements is apparent.

Fig. 6. (a) Adult plasma cell in pia 30 hours after operation. The earliest adult form seen.

(b) Karyokinesis in a plasma cell (or lymphocyte).

Fig. 7. Pial gitter cell (corresponding with those in Pl. II. 1. d.) developed from connective tissue element just underneath the pia. This

gitter cell contains a leucocyte in its protoplasm—the first instance of phagocytosis observed.

Fig. 8. Glia cell undergoing regressive change during division. Adjoining a fibroblast. Marginal zone.

Fig. 9. Marginal zone capillary 48 hours after operation. An endothelial division has taken place and the daughter cell with an enormous nuclear vacuole lies alongside the vessel wall. The structure of its protoplasm is that of a gitter cell.

Fig. 10. Endothelial sprout in marginal zone establishing communication between two neighbouring capillaries. (a) = Mother cell; (b) = Daughter cell; (c) = Point of union of latter with the second capillary.

Fig. 11. The corresponding picture in a preparation stained with WEIGERT's resorcin-fuchsin for the elastic substance. (a) = Mother cell; (b) = Daughter cell; (c) = Communication between the two vessels seen only as two parallel undulating lines indicating the position of the freshly differentiated elastica.

Fig. 12. (a) Gitter cell springing from a capillary wall in the same manner as fibroblasts.
(b) A second gitter cell still in intimate relation with the wall, doubtless derived from the endothelial cell (c).

Fig. 13. Freshly formed capillary with broad lumen in marginal zone 48 hours after operation. The endothelial cell body shows a meshwork with cavities and septa strikingly similar to that of typical gitter cells. In one of these cavities a regressive leucocyte is lodged.

Fig. 14. (a) Early stage of endothelial karyokinesis in a marginal zone capillary 48 hours after operation.

Figures 15 and 17, 3 days after operation. Figures 16, 18, 19, 4 days after operation.

Fig. 15. Two fresh highly elastic gitter cells in marginal zone, one containing two nuclei. The second cell nearly surrounds a capillary whose lumen is seen at (a), with an endothelial nucleus at (b).

Fig. 16. Fresh gitter cell in marginal zone. Two pseudopodia are extending to surround the nucleus of a degenerated ganglion cell. The nucleus is still to be identified by the polar bodies of the nucleolus.

Fig. 17. Freshly formed capillary in marginal zone.
(a) Gitter cell along lower border of vessel and continuous above with endothelial cell body which extends into the protoplasmic process (b) and may be connected with the second gitter cell (c).
(d) Three degenerated ganglion cell nuclei showing persistant polar bodies.
(e) Pyknotic glia nucleus.

Fig. 18. Karyokinesis in gitter cells. The stages are represented from (a) to (c).

Fig. 19. Group of fibroblasts arranging themselves to form a new capillary in marginal zone close to the platelet.
(a) Fibroblasts bounding lumen which is not yet complete.
(b) Element showing characters of endothelial cell.
(c) Gitter cell intimately related with the fibroblasts and devouring a nerve cell nucleus in which the outlines of nucleolus and polar bodies are still painly visible.

PLATE III.

Figures 1 to 3, 8 days after operation.

Fig. 1. Group of fibroblasts in a large cavity in the platelet arranging themselves in broad concentric circles representing cross-sections of new blood vessels. In the elements seen *en face* in the lumina the characteristic features of endothelial cells are recognised. Several lymphocytes or young plasma cells are also present.

Fig. 2. Connective tissue giant cell in a shut off cavity of the platelet accommodating itself to the shape of its confining room. The protoplasm shows the chain-like reticular structure characteristic of fibroblasts.

Fig. 3. Group of connective tissue elements showing various activities in a corner of the platelet.
(a) Genesis of a giant cell from neighbouring fibroblasts.
(b) Fibroblast still preserving more or less its identity.
(c) Marginal fibroblast bounding the cavity and possessing extremely elongated process.
(d) Direct division of a fibroblast nucleus.

Figures 4 to 9, 4 weeks after operation.

Fig. 4. Group of luxuriantly developed plasma cells in the platelet.

Fig. 5. Portion of a mesodermal giant cell surrounding the end of a septum of the platelet, and containing two early karyokinetic forms (a).

Fig. 6. Regressive giant cell with dark shrunken angular nuclei and vacuoles in cell body.

Fig. 7. Regressive giant cell with unevenly staining cell body. Nuclear karyorrhexis at (a), characteristic appearance of nuclear chromatine with basophilic particles and umbra seen at (b).

Fig. 8. Regressive giant cell.
(a) Rarefaction of nucleus.
(b) Pyknosis of nucleus.
(c) Direct division of nucleus.
(d) Rarefaction of cell body.
(e) Vacuolisation of cell body.

Fig. 9. Extensive pyknotic degeneration in a giant cell, various stages in the process being represented by (a, b, and c).

PLATE IV.

Microphotographs; Zeiss projection apparatus; apochromatic objective 1,3 homog. immers.; projection ocular II; distauce 95 cm.

Fig. 1. Rows of Fibroblasts lying end to end, forming the mesodermal sheath. *8 days after operation.* (Thionin.)
(a) Septum of platelet.
(b) Spindle cells of mesodermal sheath.
(c) Endothelial cells accompanying sheath.
(d) Modified lymphocytes.
(e) Plasma cells.

Fig. 2. Group of gitter cells in old haemorrhagic focus in marginal zone. *12 days after operation.* (Kresyl violet.)
(a) Pigment masses taken up into gitter cell bodies.
(b) Empty vacuoles in cell protoplasm.

Plates V--IX. Microphotographs giving low power views of operated region at various stages. Zeiss projection apparatus, Objective AA, without ocular; distance 2 m 10.

In these plates (A) = Platelet.
(B) = Marginal zone.
(C) = Limiting zone.

PLATE V.

Site of operation at *6 hours* showing initial phenomena of passive period. Cavities of platelet filled with blood Beginning assemblage of white blood cells, chiefly polymorphonuclear leucocytes, many of which have wandered into the marginal zone of necrotic cortical tissue. In the limiting zone which varies greatly in width and represents the transition from necrotic to healthy tissue, leucocytes are seldom found. (Kresyl violet.)

1. Shrunken degenerated ganglion cells.
2. Regressive glia cells.
3. Severely damaged nerve cells, shrunken, angular deeply staining.
4. Later stage of shrinkage of nerve cells; scarcely any details of structure still to be recognised.
5. Enormously swollen (hygroscopic) ganglion cells.
6. Regressive glia nucleus.
7. Normal or earliest progressive glia nuclei.
8. Progressive satellite cell. (*Trabantzelle.*)
9. Large pale glia nuclei which are more definitely progressive.
10. Dilated connective tissue spaces in pia.
11. Capillary showing normal appearance of walls as faint lines. Endothelial cell bodies unstained.

PLATE VI.

24 hours after operation. Close of the passive period. Maximum accumulation of leucocytes in the platelet. Disappearance of necrotic elements in the marginal zone. (Kresyl violet.)

1. Persisting ganglion cell remains in marginal zone.
2. Degenerated ganglion cells in limiting zone.
3. An example of so-called neuronophagia.

4. Progressive glia cells of the first type, nuclei showing 1 to 3 large peripheral chromatine granules.
5. Normal or slightly progressive glia nucleus in marginal zone.
6. Regressive glia nucleus overlying a ganglion cell
7. Capillary in early progressive change Protoplasm of endothelial cell bodies has become visible, capillary wall between nuclei therefore takes up the stein. (cf. 11. Pl. V.)
8. Haemorrhage into marginal zone.
9. Rudimentary glia nebula. (*Rasenanlage.*)

PLATE VII.

8 days after operation. Platelet completely occupied by mesodermal elements. Marginal zone occupied chiefly by fresh glia cells. Progressive changes in the pia subsiding. (Kresyl violet.)

1. Collection of lymphocytes in the pia.
2. represents the severed edge of the pia from which new elements grow out into the platelet, while others descend to form the mesodermal sheath.
3. Fibroblasts composing the mesodermal sheath.
4. Lymphocytes and young plasma cells in the mesodermal sheath.
5. Fibroblast trains arranging themselves in parallel rows, representing longitudinal sections of rudimentary blood vessels.
6. Fibroblasts arranging themselves in broad circles representing cross-sections of rudimentary blood vessels.
7. Mesodermal giant cells.
8. Cluster of fibroblasts in early stage of giant cell formation.
9. Mitosis in a fibroblast.
10. Plasma cells.
11. Degenerated ganglion cell in margin of limiting zone. Severe change with accumulation of waste products in base of cell.
12. Advanced glia nebula.
13. Large cluster of progressive glia in marginal zone.
14. Glia cluster with protoplasmic cell mass in direct relation with mesodermal sheath.
15. Enormous progressive nucleus in a glia cluster.
16. New glia nuclei filling the marginal zone.
17. Fibroblasts from cortical capillaries proliferating in marginal zone.

PLATE VIII.

4 weeks after operation. Compact appearance of platelet owing to enormous development of giant cells which fill all the spaces not occupied by fibroblast trains and new blood vessels. Progressive changes in surrounding cortex subsiding. (UNNA's Polychrome Methylene blue.)

1. Mesodermal giant cell containing at least 150 nuclei.
2. Giant cell with but few nuclei in proportion to mass of cell body.
3. Degeneration of giant cell—rarefaction of cell body.
4. Vacuolisation of giant cell protoplasm.

5. Degeneration of giant cell nuclei—swelling with clumping of chromatine into a single central mass.
6. Advanced disintegration of giant cell nuclei.
7. Pyknotic spherules from degenerated giant cell nuclei.
8. New blood vessels in platelet, containing blood.
9. Fibroblast train accompanied by abundant collagenous strands.
10. Mesodermal sheath enclosing foreign body.
11. Persisting progressive glia cell in marginal zone.

PLATE IX.

Operated area *4 weeks after operation.* (WEIGERT-WOLTERS.) Showing extensive moniliform degeneration of myeline sheaths.

1. Line at which nerve fibres abruptly terminate in marginal zone. To the right of this line representing the area of the platelet, no nervous element occurs.
2. Septa of platelet.
3. Mesodermal giant cells in cavities in platelet.

PLATE X.

Schemata representing various phases of the reparatory process. Each color stands for a definite tissue and its derivatives, and the density of the shading indicates the intensity of the regressive or progressive process, as outlined below. As in the photographs, A indicates the platelet; B, the marginal zone; and C, the limiting zone. E represents the pia overlying the cortex, and from it is developed the mesodermal sheat D which gradually surrounds the foreign body. The unshaded portion in each schema represents normal cortex.

Black indicates regressive ectodermal elements, chiefly ganglion cells, directly injured by the introduction of the foreign body. These elements are confined to schemata 1—3, extremely numerous in the marginal zone in 1; spreading somewhat in the limiting zone in 2 and at the same time nearly disappearing from the marginal zone; greatly diminished in both zones in 3; absent in 4—8.

Green indicates the accumulating haematogenous elements of the passive period, chiefly polymorphonuclear leucocytes. They are seen to be by far the most numerous in 2, where they practically fill the platelet and have spread also in considerable numbers into the marginal zone. In the succeeding stages they steadily decrease in numbers and in 5 but few undegenerated leucocytes remain in the central portions of the platelet. In the subsequent phases they are practically absent.

Red indicates the pia and other mesodermal tissue derivatives, including fibroblasts and their modified forms, gitter cells and giant cells, together with collagenous connective tissue, the elements which go to make up the sheath enclosing the platelet, and the newformed blood vessels. In schema 1 the pia is seen to be nearly normal, showing only a slight thickening in the vicinity of the platelet. In 2 the pia near the platelet is already in advanced proliferation. In 3 the increased density of the shading indicates a still more pronounced proliferative phase, while on both sides of the foreign body the beginnings of the mesodermal sheath are shown. (D.) At the same time progressive

mesodermal elements have appeared in the limiting zone and spread diffusely over the marginal zone which with the disappearance of the necrotic ectodermal tissue (black), and the gradual regression of the leucocytes (green), had become relatively empty. In 5 the mesodermal sheath has completely surrounded the platelet, pial elements have entered the upper angles of the platelet in large numbers, while the progressive cortical mesodermal structures are chiefly limited to that portion of the marginal zone lying directly on the platelet; these together with elements derived from the mesodermal sheath are also developing richly in the platelet and encroaching more and more upon the territory formerly occupied by the passive haematogenous elements, now represented by a few green lines in the centre of the foreign body. In 6 the mesodermal sheath has increased somewhat in thickness and moreover the mass of progressive connective tissue derivatives is practically limited to the platelet which they now completely occupy. In the final schema (8), the pia is seen to have returned nearly to its normal thickness, while the most intense progressive activity is manifest among the mesodermal elements crowding the platelet, to which indeed this process is limited.

Blue indicates progressive ectodermal tissue, i. e., glia, which first appears as an appreciable factor in schema 3, being diffusely scattered throughout the limiting zone. In the next stages (schemata 4, 5) the glia is undergoing enormous proliferative activity, progressive elements not only being widely scattered over the limiting zone but having as well penetrated the marginal zone in multitudes and become its almost exclusive occupants. In 6 glia proliferation is seen to be continuing in the marginal zone, especially in the neighbourhood of the platelet, while becoming restricted in the outskirts of the operated region,—in the limiting zone. In schema 8 the peripheral cessation of glia activity is strikingly seen. Here progressive glia cells are limited to a narrow zone immediately surrounding the platelet, and the process even here is less intense. The periphery of the platelet and the fibroblast sheath are seen to establish a boundary separating the mass of progressive mesodermal elements within from the progressive ectodermal elements without.

Über die Umwandlung des Nervengewebes in eine eigenartige homogene Substanz.

Von

C. Macfie Campbell
M. B., Ch. B. (Edinburgh).

Mit Tafel XI, XII und XIII.

Bei dem jetzigen Stande unserer Kenntnisse der pathologischen Vorgänge im Gehirn ist keine Entschuldigung nötig, wenn man den mikroskopischen Befund bei einem einzigen Falle darlegt. Es dürfte von Interesse sein, die Beschreibung der pathologischen Verhältnisse im Gehirn bei einem Falle von Gehirnabszeß wiederzugeben, der in der Heidelberger Ohrenklinik vorgekommen ist, und den ich im Laboratorium der Heidelberger Irrenklinik bearbeitet habe. In dankenswerter Weise hat uns Herr Prof. Kümmel das Material dieses Falles zur Bearbeitung überlassen.

Der Kranke war ein 30jähriger Mann, der am 2. Juli 1902 in die Heidelberger Ohrenklinik gebracht wurde. Seit Januar desselben Jahres hatte er am rechten Ohre gelitten; vierzehn Tage vor seiner Aufnahme in die Klinik traten schwere Symptome ein.

Die klinische Diagnose lautete: Otitis chronica media dextra, Cholesteatoma, Thrombose des Sinus transversus; Radikaloperation.

Im Antrum war ein Cholesteatoma und Granulationsmassen; dieselben auch im Kuppelraum und in der Paukenhöhle. Gegen den Sinus war der Knochen entzündlich verändert; der Sinus war offen und in demselben ein verjauchter Thrombus. Ein gangränöser Abszeß ging noch 2 cm weiter medialwärts.

Nach der Operation schien sein Zustand besser zu sein; bald aber trat schwere Benommenheit ein; am 6. August 1902 starb der Kranke.

Bei der Sektion fand man starke Spannung und Druck des Gehirns; Fluktuation in der rechten Hemisphäre. Das Gehirn wurde in Formol zur weiteren Bearbeitung gelegt.

Als ich im Juni 1903 das Gehirn bekam, war es schon durch einen horizontalen, ungefähr 5 cm unter der oberen Oberfläche gelegenen Schnitt in zwei Hälften geteilt: man hatte auch ein Stück ausgeschnitten, um es einzubetten.

Das Aussehen des Gehirns ist in Fig. 1, Taf. XI wiedergegeben; die meisten von meinen Präparaten stammen vom ausgeschnittenen Stück.

Das Gehirn ist ganz asymmetrisch; die rechte Hemisphäre zeigt die Folge von einem gewissen Druck. Die obere Oberfläche der rechten Hemisphäre ist weniger rund und breiter als links; ihre laterale Oberfläche ist ein wenig konkav. Der Temporallappen ist gedrückt und nach unten keilartig.

Die Ventrikel sind erweitert und ihre Wände fast überall pathologisch verändert; die Erweiterung der vorderen Ventrikel ist mehr sichtbar auf der oberen Hälfte des Gehirns; das Corpus striatum war so hochgradig verändert, daß es ganz aus dem Stück gefallen ist. Statt der Streifenhügel finden wir eine Höhle mit zerfetzter Wand, die fast zum hinteren Horn reicht, und die mit dem vorderen Horn zusammenhängt.

Die Spalte a, Fig. 1, Taf. XI ist der untere Teil dieser Höhle.

Das Knie des Balkens ist sehr zerfetzt; die Oberfläche beider Sehhügel ist zerfetzt, und die Sehhügel zeigen auf der Schnittebene viele Spalten. Rechts, wo das Cornu laterale anfängt, geht der Ventrikel über in eine große Abszeßhöhle, die an einer Stelle nur einen Zentimeter von der Gehirnoberfläche entfernt ist; in der äußeren Wand dieser Abszeßhöhle befindet sich eine rundliche Öffnung von 6 mm Durchmesser, die in eine kleinere Höhle führt, welche jedoch nicht bis zur Gehirnoberfläche reicht.

In dem ausgeschnittenen Stück an der Stelle b, Fig. 1, Taf. XI zeigte das Gewebe ein eigentümliches Aussehen. Zwischen dieser Abszeßhöhle und der Oberfläche befand sich eine knorpelähnliche Masse wie eingebettet in der weißen Substanz. Diese homogene Masse machte den Eindruck von erstarrter Gelatinmasse und war an einigen Stellen ganz scharf von der weißen Substanz abgegrenzt.

An anderen Stellen hatte man den Eindruck, als ob einige Stellen der weißen Substanz in der Peripherie der erwähnten Masse von dieser fremden Subtsanz durchdrungen wären, oder, anders ausgedrückt, als ob sich einige Stellen der weißen Substanz in derselben Weise umgewandelt hätten, während kleine Inseln weißer Substanz dazwischen das normale Verhältnis darboten.

In Fig. 2, 3, Taf. XI sieht man eine Stelle, wo die Substanz spitzig wird und ganz scharf aufhört.

Was die Konsistenz derselben betrifft, so ist sie nach einjähriger Härtung in Formol ungefähr von der Konsistenz des Zelloidins.

Beim ersten Anblick machte die Substanz den Eindruck von einem Kunstprodukt, die mikroskopische Untersuchung aber zeigte, daß es sich um ein pathologisches Produkt handelt.

Mit keiner Färbemethode ist es mir gelungen, eine Struktur in der Substanz darzustellen. Mit der Heidenhain'schen Hämatoxylineisenalaun-Methode und mit der Weigert'schen Resorzinfuchsin-Methode färbt sich die Substanz ziemlich intensiv und zeigt dieselbe färberische Reaktion wie die Substanz, die wir in der Umgebung von verschiedenen Gefäßen in der Nähe finden. Mit der Weigert'schen Fibrinmethode und der Gram'schen Methode gibt die Substanz keine Reaktion, mit sauren Anilinfarben wie mit Eosin färbt sie sich sehr schwach.

Für das umliegende Gewebe gaben Thionin, Toluidinblau und Methylenblau keine brauchbaren Bilder; mit Unna's polychromem Methylenblau und besonders mit Kresylviolett B. B. habe ich gute Präparate bekommen; dieselben wurden in Alkohol oder Anilinöl-Alkohol entfärbt.

Das Stück war nicht gut vorbehandelt; ich mußte auf verschiedene Methoden verzichten; so konnte leider nicht die Marchi-Methode angewendet werden; ebenso mißlangen die Ehrlich'sche Triazid- und andere moderne Methoden zur Darstellung von Blutkörperchen, welche in dem pathologisch veränderten Gewebe zerstreut waren.

Die Weigert'sche Gliamethode gelang auch nicht; mit Sudan konnte ich nirgends im Gewebe Fett darstellen. Für die Gefäße habe ich die Resorzinfuchsin-Methode (Weigert) brauchen können; die Bilder von einfachen Hämatoxylin- und Eosin- und von Van Gieson-Präparaten waren gut.

In einem Heidenhain'schen Präparat mit schwacher Vergrößerung sieht man am besten das Verhalten der fremden Substanz.

Der Saum ist ungleich an verschiedenen Stellen. An einer Stelle bildet der Saum ziemlich eine gerade Linie; die den Saum bildenden Nervenfasern verlaufen beinahe normal dicht gedrängt, aber doch sieht man hier und da zwischen den Fasermassen Streifen von verschiedener Breite, die aus der homogenen braunen Substanz bestehen; die Verlaufsrichtung der den Saum

bildenden Fasern scheint mit den eingesprengten Stellen der fremden Substanz in keiner Beziehung zu stehen.

An anderen Stellen sind die den Saum bildenden Fasern auseinandergesprengt, die gelatinöse Substanz scheint hier die weiße Substanz durchtränkt zu haben, und durch die umgewandelte Substanz ziehen die einzelnen auseinandergesprengten Fasern. Die in der näheren und entfernteren Umgebung der fremdartigen Substanz befindlichen Blutungen stehen anscheinend in keinem Zusammenhang mit dem soeben beschriebenen Verhalten des Gewebes. Oft finden wir da Blutungen, wo die fremde Substanz gänzlich fehlt, und umgekehrt beobachten wir da, wo solche Substanz sich in großer Menge angehäuft hat, gar keine oder nur vereinzelte Blutkörperchen.

In der fremden Substanz selbst finden wir stellenweise kleine Verlaufsabschnitte von Nervenfasern, teils vereinzelt, teils in kleinen Bündeln, bald kleine Gruppen von roten Blutkörperchen, bald Inseln von weißer Substanz oder auch vereinzelte Zellen verschiedenen Ursprungs, endlich auch Blutgefäße mit Blutkörperchen darin. Findet man Kapillaren an solchen Stellen, so sind die Endothelzellen sehr verändert, haben große blasse Kerne von verschiedener Form und einen ganz deutlichen Zelleib.

Das Aussehen des Verlaufsabschnittes eines kleinen Gefäßes, das ganz allein ohne Begleitung von Nervenfasern oder sonst irgendeinem Gewebe durch die fremde Substanz läuft, ist höchst auffallend. An einer anderen Stelle der gelatinösen Substanz trifft man beispielsweise eine vereinzelte Plasmazelle und davon etwas entfernt eine Gruppe von drei Elementen, nämlich ein rotes Blutkörperchen, eine Gitterzelle und einen degenerierten Leukozyten an.

Bemerkenswert ist die Tatsache, daß viele von diesen vereinzelten Elementen sehr gut erhalten sind; auf einige Gliazellen, die in der fremden Substanz oder in der nächsten Nähe sich finden, komme ich später zurück.

Wenn man eine Insel erhaltener weißer Substanz mit der weißen Substanz vergleicht, in welcher keine gelatinöse Substanz enthalten ist, findet man, daß die Elemente an den zwei Stellen sich im allgemeinen ziemlich gleich verhalten.

Die weiße Substanz der kleinen Inseln ist manchmal ganz kompakt, zum Teil ist das Verhalten solcher Inseln in gar keiner Weise abweichend von dem der weißen Substanz in der Umgebung, bald sind die Gewebsbestandteile in einer solchen Insel

mehr oder weniger auseinandergesprengt, und es befinden sich zwischen denselben Teile der umgewandelten Masse.

Das Aussehen einer solchen Insel paßt ganz gut zu der Annahme eines rasch verlaufenden Prozesses einer eigenartigen Umwandlung des Gewebes, wobei kleine Herde hier und da nicht ergriffen wurden und als Inseln in der umgewandelten Masse zurückgeblieben sind.

Von Interesse ist eine kleine Blutung dicht am Saum der fremden Substanz, wo sich eine große Zahl von Gitterzellen findet. Zwischen dieser Blutung und der fremden Substanz findet sich keine Nervenfaser oder andere Gewebsbestandteile, sondern die Substanz dringt zwischen die Gitterzellen, die ziemlich weit entfernt voneinander angeordnet sind.

In einem Unna'schen Präparate scheinen die verschiedenen Elemente in einer homogenen Substanz zu liegen; bei näherer Betrachtung aber kann man in der blauen Grundsubstanz kleine helle Stellen unterscheiden. An der Stelle der Blutung ist die fremde Substanz nicht scharf begrenzt; an einer Stelle zieht durch dieselbe ein schmaler Streifen von Elementen, welche aus Gitterzellen, Blutkörperchen und Gliazellen bestehen, aber nicht dicht nebeneinander liegen. Diese Gliazellen haben kleine dunkle, unregelmäßig ovale Kerne mit vielen kleinen, tief gefärbten Körnchen; der Zelleib ist entweder überhaupt nicht sichtbar oder nur angedeutet, zum Teil auch scharf begrenzt.

In einer von diesen Gliazellen, die einen fein schaumig strukturierten Zelleib besitzt, sind zwei stärker gefärbte, körnchenartige Gebilde, auf deren Bedeutung ich später zurückkomme.

Hier und da sind zwischen diesen Zellen kleine weiße Stellen zu sehen, und je weiter man sich dem erhaltenen Gewebe nähert, desto häufiger werden diese weißen Stellen, desto seltener die dazwischenliegenden Stellen homogener Substanz, bis man schließlich auf das erhaltene Gewebe stößt.

An dieser Stelle ist ein Gefäß getroffen, das ein wenig in die Substanz hineinragt: die Endothelzellen sind geschwollen und besitzen einen tief tingierten Zelleib; die Elastica ist vermehrt, und in der Adventitialscheide findet man eine Gitterzelle. Auf der einen Seite stößt die Adventitia direkt an die fremde Substanz, auf der anderen Seite ist das Gefäß von Gitterzellen, roten Blutkörperchen, Gliazellen und Fibroblasten begrenzt. Diese Fibroblasten bilden an dem einen Ende dieses Gefäßabschnittes eine kleine Ansammlung. Die Elemente sind unmittelbar an der Ge-

fäßwand dicht gelagert; je mehr sie sich von der Gefäßwand entfernen, desto seltener werden sie.

Die Spitze der fremden Substanz bei C, Fig. 2, Taf. XI (in Fig. 4 ist eine Stelle ganz nahe der Spitze der fremden Substanz A Fig. 2 abgebildet) wird durch einige Gefäße durchquert. Bei dieser Durchquerung ist die adventitielle Scheide absolut scharf von der fremden Substanz abgegrenzt. Jedoch beim Übergang der Gefäße in das erhaltene Gewebe treten zunächst einzelne, dann immer mehr kleine Inselchen des erhaltenen Gewebes auf, und schließlich zeigt die unmittelbare Umgebung der Gefäßscheide eine normale Begrenzung. Nach Eintritt der Gefäße in das erhaltene Gewebe sind dieselben noch nicht allseitig in der bekannten normalen Weise vom nervösen Gewebe begrenzt, sondern wir finden, daß die fremde Substanz meist noch eine Strecke weit die Gefäße teilweise begleitet. Daher finden wir z. B. auf einigen Querschnitten der Gefäße die Adventitia nur zu zwei Dritteln des Umfanges von dem erhaltenen Gewebe umgeben, während der Rest von fremder Substanz umgeben ist, die in Form einer Kalotte oder eines abgestumpften Kegels sich der Adventitia anlegt (s. Fig. 4).

Die die fremde Substanz durchquerenden Gefäße sind in ihrem histopathologischen Verhalten in keiner Weise von den Gefäßen im Marke der Umgebung der fremden Substanz verschieden. Die Endothelzellen sind im allgemeinen wenig verändert, die Muskelkerne wohl nur zum Teil erhalten, die Adventitiazellen dagegen sind schwer verändert, und in der Scheide selbst befindet sich eine Menge von verschiedenartigen Zellen.

In einem Resorzinfuchsin-Präparate (Weigert) sieht die Membrana elastica verdickt aus, und durch den Raum der Adventitialscheide ziehen vereinzelte Lamellen der aufgesplitterten Membrana elastica. Die äußerste der auseinandergesprengten Elasticalamellen bildet eine scharfe Grenze gegen die fremde Substanz.

In dem Gefäß, dessen linke Wand in Fig. 4, Taf. XI abgebildet ist (s. Tafelerklärung), kommt eine sehr charakteristische Umwandlung der Elastica vor. In dem entsprechenden Kresylviolett-Präparate befindet sich außen von den Endothelzellen eine breite Schicht, die homogen aussieht (Fig. 4 b), bei enger Blende aber einen etwas streifigen Eindruck macht; nach außen stößt diese stark verdickte Schicht an die Adventitialscheide; letztere ist nach außen von einer ganz dünnen elastischen Lamelle be-

grenzt. In ganz gleicher Weise ist die Adventitia nach innen von der umgewandelten Gefäßwand geschieden.

In der homogenen Schicht eines solchen Gefäßes zeigt die Elasticamethode zahlreiche feine Streifen, die parallel laufen; die Abbildung von Fig. 8, Taf. XII gibt nicht das oben beschriebene Gefäß, aber ein ganz ähnliches Gefäß, das zwischen der fremden Substanz und der Hirnrinde liegt und analoge Verhältnisse darbietet.

Bei einigen Gefäßen scheint diese homogene Degeneration in der äußeren Schicht der Muscularis anzufangen: während die inneren Muskelkerne zum Teil noch gut erhalten sind, wandeln sich bereits die äußeren Zonen der Muscularis um, und in der letzteren beobachtet man zahlreiche degenerierte Muskelkerne.

Es ist nicht leicht, alle Zellen der Adventitialscheide des Gefäßes in Fig. 4, Taf. XI zu identifizieren, aber sicher sind in derselben vorhanden zahlreiche Lymphozyten, Leukozyten, Gitterzellen und vereinzelte Plasmazellen; einige Zellen sind so voll von dunklen Schollen, daß keine Struktur mehr sichtbar ist, — wahrscheinlich sind sie Gitterzellen.

Solche Schollen können auch frei in der Scheide liegen; sie färben sich tief mit basischen, zum Teil aber auch mit sauren Anilinfarben. Viele Haufen von kleinen dunklen Körnchen, die man in der Scheide findet, stammen wahrscheinlich von Leukozyten, die zugrunde gegangen sind.

Die Adventitiazellen selbst sind vergrößert und verändert. Wo dies Gefäß in der weißen Substanz quer getroffen ist, ist die Scheide von Gitterzellen vollgestopft.

In anderen Gefäßen, wie z. B. im Gefäß, das in Fig. 7, Taf. XII abgebildet ist, sind in der Adventitialscheide massenhaft Plasmazellen; solche kommen häufig vor im Gewebe, das zwischen der fremden Substanz und dem Ventrikel liegt. Unter denselben Bedingungen finden wir außerdem viele Fibroblasten, und wo die Fibroblasten reichlich sind, finden wir charakteristische Zellen in der Umgebung der Gefäße (s. Fig. 5 a b, Taf. XI). Den Ursprung solcher Zellen zu bestimmen, ist unmöglich; das Verhalten des Zelleibes spricht für einen endothelialen Ursprung, allein die Provenienz derselben aus Adventitiaelementen ist durchaus nicht ausgeschlossen.

Die Plasmazellen, die wir in unseren Präparaten antreffen, sind nicht so typisch wie in einem Nißl'schen Präparate gefärbt; besonders im Gewebe, wo sie ganz vereinzelt vorkommen, bietet

ihre Erkennung Schwierigkeiten. Man findet sogar vereinzelte Plasmazellen in der fremden Substanz zerstreut.

Im allgemeinen ist das Chromatin in ihren Kernen zwar randständig angeordnet, der Zelleib aber hat häufig ein eigentümliches, feinschaumiges Aussehen, und der helle Hof fehlt oft.

Das Verhalten der Marksubstanz in der Umgebung der kalottenartig dem Querschnitt der Gefäße anliegenden fremden Substanz gleicht in jeder Beziehung demjenigen in der unmittelbaren Nähe der Hauptmasse der fremden Substanz.

Die Gliazellen in der Nähe der fremden Substanz zeigen eine so verblüffende Menge von progressiven und regressiven Veränderungen, daß dieselben sehr schwer in bestimmte Kategorien zu bringen sind. Die Deutung vieler Formen ist geradezu unmöglich.

Höchst wichtig für die Bildung der fremden Substanz sind gewisse regressive Veränderungen der Gliazellen; auf einige großzellige Formen, deren Zelleib fast homogen erscheint und nur wenig Farbe annimmt, lege ich besonderen Nachdruck.

In einem Kresylviolett-Präparate sind die verschiedenen Formen am besten zu unterscheiden.

Einige Gliazellen haben große, blasse Kerne mit einem schönen Gerüst, das einige ziemlich große, tief tingierte Körnchen enthält; der Kern ist rund, oval oder unregelmäßig. Das Protoplasma ist schwach violett gefärbt und zeigt keine deutliche Struktur; die Umrisse sind oft schwer zu bestimmen.

Andere Gliakerne sind ganz klein, sind rotviolett gefärbt und haben ein schönes Gerüst mit großen Kernkörperchen; der Zelleib ist gut begrenzt, aber sehr schwach violett gefärbt und sieht fast homogen aus.

Eine dritte Art von Gliakernen ist größer als die letzte, färbt sich viel dunkler, und anstatt eines Gerüstes mit großen Körnchen enthält sie eine große Menge von kleinen Körnchen von ungefähr gleicher Größe, die gleichmäßig durch den ganzen Kern verteilt sind.

Manchmal bilden im Kern einige von diesen Körnchen ein kleines Ringelchen. Diese Zellen haben gewöhnlich einen deutlichen Zelleib. Zu derselben Gruppe gehören Kerne von derselben Größe wie die vorigen, die aber mehr blauviolett sich färben, und die feinere Körnchen im Kern haben; manchmal ist

der Zelleib unsichtbar, manchmal ist er sehr groß, unregelmäßig, schwach blau gefärbt und fast homogen aussehend.

Die letzten zwei Arten von Gliazellen können eine ungeheure Menge von Formen haben; einige sind in Fig. 17—55, Taf. XIII abgebildet. (Ich habe im Text nicht auf alle abgebildeten Figuren Bezug genommen und verweise deshalb bezüglich Fig. 6, 11, 12, 13 u. v. a. auf die Tafelerklärung.) Die runden Kerne können oval werden, dann henkelförmig, wie z. B. Fig. 19, 20, 47, und endlich schnüren sich die zwei Teile ab (Fig. 21, 24); so entstehen viele Zellen mit zwei runden dunklen Kernen. Andere Kerne geben kleine Sprossen ab (Fig. 27), und diese Sprossen gehen sehr oft zugrunde. Häufig beobachten wir in solchen Zelleibern die Reste von den abgeschnürten Kernen, z. B. 31, 38, 43—45 (?).

In einer Zelle mit schwer definierbarem Zelleib finden sich anscheinend zwei Kerne; der eine ist blaß und rund und enthält Körnchen, die dicht an der Kernmembran liegen; der zweite ist schwer zu sehen und besteht nur aus einem blassen Gebilde, in welchem einige Chromatinkörnchen und ganz schwache Andeutungen eines Kerngerüstes sich finden; ob ein solches Gebilde ein zweiter Kern ist, der mehr als der erste degeneriert ist, oder ob es nur ein Teil des ersten ist, kann man nicht bestimmen. Es ist klar, daß bei den vorliegenden Degenerationsprozessen die Herkunft einzelner, sich stärker färbender Körnchen, wie z. B. in Fig. 12, 13, unmöglich sicher angegeben werden kann.

Solche kleine, sich stark färbende Körnchen können übrigens verschiedene Anordnungen haben: manchmal sind sie so geordnet, als ob man ein Stadium einer mitotischen Teilung vor sich habe, wie z. B. Fig. 11.

In einer Zelle beobachtet man in der einen Ecke des Zellleibes derartig angeordnete, stärker gefärbte Gebilde, während in der anderen Ecke eine zweifellose mitotische Teilung mit Äquatorialplatte zu beobachten ist.

In einer anderen, in mitotischer Teilung befindlichen Zelle sind die Chromosomen durch den ganzen Zelleib verteilt, jedoch erblicken wir in einer Ecke des Zelleibs ein halbmondförmiges, außerordentlich intensiv gefärbtes Gebilde, das wohl ebenso aufzufassen ist wie die bisher erwähnten körnchenartigen Elemente.

In diesen Gliazellen teilt sich übrigens der Zelleib nicht gleichzeitig mit dem Kern: so kommt es, daß sich mehrere, unter

Umständen sogar viele Kerne im selben Zelleib finden. Diese Kerne können dunkel sein und fast wie der Mutterkern aussehen, gewöhnlich aber sind sie sehr blaß, und die kleinen, sich färbenden Körnchen bilden einen den Kern umhüllenden Kranz; z. B. Fig. 49, 50.

Eine solche Zelle mit vielen kleinen Ringelchen bietet ein außerordentlich typisches Aussehen. Diese sogenannten Riesenzellen sind aber nicht immer sehr groß und werden häufig von den oben erwähnten homogenen Gliaelementen weit übertroffen.

Zu derselben Kategorie von Riesenzellen gehören andere Zellen, wo die Ringelchen viel kleiner und dunkler sind, z. B. Fig. 41, und wo man den Eindruck hat, als ob der Kern geplatzt wäre, und als ob dessen färbbare Substanzen sich über den ganzen Zelleib verteilt hätten.

In wieder anderen Gliaelementen scheint der ganze Kern in kleine, stark färbbare Bruchteile auseinandergefallen zu sein, ohne daß jedoch dieselben von der Stelle des ehemaligen Kernes sich entfernt hätten.

Übergangsformen von jeder Art sind zu beobachten; so z. B. konnte man Zellen finden, deren Kern in zwei Hälften sich geteilt hatte. Von diesen besaß die eine Hälfte noch eine Kernmembran, Kerngerüst und färbbare Körnchen, während die andere Hälfte keine Kernmembran und auch kein Gerüst mehr zeigte; an Stelle von richtigen Kernen fand sich ein Konglomerat von färbbaren Körperchen, die zu einem Teil deutlich in Form von verschieden großen Ringelchen angeordnet waren, ähnlich, wie wir es z. B. in Fig. 49 beobachten.

Riesenzellen und analoge Elemente kommen außerordentlich häufig vor, aber nicht immer verhalten sich die Zellen in der geschilderten Weise. So beobachten wir bei einer Reihe von Zellen eine größere Färbbarkeit des Kernes in toto; bei vielen dieser Kerne sind in der tief gefärbten Grundmasse des Kernes noch größere und kleinere Körnchen sichtbar; auch ist eine Andeutung der Membran vorhanden.

In anderen ist der Kern in toto homogen, intensiv gefärbt, und in wieder anderen sehen wir einen Zerfall des intensiv gefärbten homogenen Kernes in verschieden große und verschieden geformte Bruchstücke, die zum Teil Vakuolen zu enthalten scheinen, wie Fig. 14 a, Taf. XIII.

Die in Fig. 9 abgebildete Zelle ist sehr schwer zu deuten. Es scheint, als ob der Kern dieser Zelle sich zu teilen begonnen

hätte, aber nach Bildung der Äquatorialplatte die Chromosomen in die erwähnte ringelartige körnige Degeneration übergegangen wären.

Fig. 48 zeigt eine Zelle mit dieser Degeneration, die auch ein typisches, halbmondförmiges, intensiv gefärbtes Gebilde enthält.

Der Zelleib solcher degenerierter Gliaelemente ist zum Teil unsichtbar, wie z. B. Fig. 14 b, zum Teil blaß gefärbt und fast homogen, er kann aber deutlich begrenzt sein. Im letzteren Falle ist die Anordnung der Zelleibsubstanz wenig dicht: es ist aber kaum zu beschreiben, in welcher Weise die Zellsubstanz hier angeordnet ist.

Die Teilungsphänomene in den Gliazellen sind auch sehr verschieden und oft kaum sicher zu deuten.

Direkte Teilung kann ich nicht nachweisen; einige Gebilde jedoch sind wohl folgendermaßen aufzufassen. Man findet Kerne von stärkster Färbbarkeit, deren färbbare Substanzen jedoch undeutlich angeordnet sind. Solche Kerne sind länglich, an den Polen stark verbreitert und durch eine dünne Brücke intensiv gefärbter Substanz verknüpft. In anderen Elementen beobachtet man keine Brücke mehr, sondern nur zwei Massen der geschilderten, stark gefärbten Substanz; dagegen ist in den zugehörigen Zellkörpern eine Abgrenzung der zu jeder Kernmasse gehörigen Zellsubstanz nicht zu beobachten. Im Endstadium einer mitotischen Teilung kommen solche Bilder nicht vor.

Was die indirekte Teilung betrifft, so beobachten wir Mitosen in jedem Stadium in der Umgebung der fremden Substanz; dieselben zeigen aber Eigentümlichkeiten. So finden sich z. B. in demselben Gesichtsfeld zwei Mitosen: in der einen ist der Zelleib nur andeutungsweise vorhanden und ganz schwach blau gefärbt (Kresylviolett); die andere hat einen Zelleib, der sich violett färbt, dessen Struktur ziemlich deutlich ist, und dessen Grenzen leicht zu bestimmen sind. Diese sind zwei Typen, die überall vorkommen; wahrscheinlich sind die blassen, verwaschenen blauen Zellen zu identifizieren mit den großen Zellen, deren Zellleib in Umwandlung begriffen ist.

In vielen Zellen, die deutliche violettgefärbte Chromosomen besitzen (Kresylviolett), kommen im blassen Zelleib andere Körper vor, die sich grauviolett färben, oder deren Farbe sich schwer bestimmen läßt, z. B. Fig. 1, Taf. XIII. Es ist nicht zu entscheiden, ob letztere Zerfallsprodukte eines zweiten Kernes

sind, oder ob sie Degenerationsprodukte eines Teiles der vorhandenen Chromosomen sind.

Für die letztere Annahme gibt es keine Anhaltspunkte.

Doch trifft man Teilungsfiguren, wo die Chromosomen ein sehr anormales Aussehen darbieten. Fig. 2, Taf. XIII stellt eine Zelle dar, deren Verhalten verschieden gedeutet werden kann. So ist es denkbar, daß es sich um eine Riesenzelle handelt, deren Kerne die abgebildete Umwandlung zeigen. Es ist aber auch möglich, daß diese Zelle sich in Mitose befand, von deren Chromosomen die abgebildeten Bestandteile stammen. In dieser Zelle ist das Protoplasma schwach violett gefärbt, besitzt große Vakuolen und ist nach außen leidlich abgrenzbar.

Zugunsten der Auffassung der mitotischen Natur dieses Gebildes sprechen die Fig. 4 und 5, Taf. XIII; in den Zellkörpern dieser Elemente zeigen die gefärbten Bestandteile zum Teil noch deutlich schleifenförmige Anordnung.

Auch spricht für diese Auffassung der Umstand, daß wir in anderen Zellen die Bestandteile in der Anordnung einer mitotischen Figur beobachten können, wie z. B. Fig. 3 zeigt. In derselben dürften die zwei kleinen, intensiv gefärbten Gebilde, deren eines in Form von zwei Körnerpaaren angeordnet ist, als Zentrosomen anzusprechen sein.

Zwischen den Chromosomen vollendeter Mitosen, wie sie Fig. 10, Taf. XIII zeigt, und den Gebilden in Fig. 4, 5 kann man Übergänge beobachten.

In Fig. 7, 8, Taf. XIII sind zwei Zellen dargestellt, deren Chromosomen in zwei bzw. drei Gruppen angeordnet sind. Auch in diesen Fällen läßt sich eine sichere Deutung des Bildes nicht geben. In Betracht kommt einmal die Möglichkeit von pluripolaren Mitosen, und zweitens ist daran zu denken, daß sich gleichzeitig mehrere im Zelleib befindliche Kerne zur mitotischen Teilung angeschickt haben. Bemerkenswert sind die spärlichen Chromosomen in Fig. 8, Taf. XIII.

Fig. 12, Taf. XII zeigt uns das Bild einer in Teilung befindlichen Zelle, deren Mitose möglicherweise als eine pluripolare zu bezeichnen ist. In der Peripherie des Zelleibes sind fünf kleine Chromatingruppen, deren eine gut eingestellt ist (links in der Figur); diese besteht aus zwei dicht nebeneinanderstehenden Körperchen, die sich in jeder Hinsicht wie Zentrosomen verhalten.

Die in Fig. 4, Taf. XIII unten rechts abgebildete Gruppe von Körnchen ist nicht ganz sicher zu deuten; es ist immerhin wahr-

scheinlich, daß es sich um eine Mitose handelt, denn in einer anderen Gliazelle beobachtete ich einmal eine ungefähr ebenso große zweifellose Spindel.

Diese Verhältnisse sind aber nicht so wichtig für das Verständnis der fremden Substanz wie die regressiven Veränderungen im Zelleib der Gliazellen. Wie schon erwähnt, haben viele von den dunkelkernigen Gliazellen einen großen blauen Zelleib (Kresylviolett). Manchmal ist der zentrale Teil des Zellleibes noch etwas violett gefärbt bei einer sehr unklaren Anordnung der Zelleibsubstanz, während die Peripherie kaum gefärbt und homogen erscheint; manchmal befinden sich in der homogenen Masse der Peripherie hier und da kleine hellere Stellen.

Die Farbe und das Verhalten des peripheren Teiles dieser Zellen entspricht in jeder Hinsicht der fremden Substanz.

Es gibt eine ganze Reihe solcher Zellen, in welchen der Kern sich in allen Stadien des Zerfalls befindet. *Als Endstadium der Umwandlung solcher Gliazellen* beobachten wir *im Gewebe* eine bald mehr, bald weniger scharf umschriebene *Stelle, welche in jeder Hinsicht der umgewandelten Substanz entspricht.* Manchmal befinden sich an solchen Stellen noch deutliche Kernreste. Stoßen solche Stellen an einer Seite direkt an den Komplex des gelatinös umgewandelten Gewebes, so läßt sich durch Abblendung, schiefe Beleuchtung usw. noch die Grenze derselben erkennen.

Übrigens kommt *diese Umwandlung der Gliazellen* zuweilen auch mitten im Mark zur Beobachtung, und zwar an Orten, die in keinem Zusammenhang mit der umgewandelten Substanz stehen und relativ weit von derselben entfernt sind, wie z. B. Fig. 10, 11, Taf. XII. Wo aber solche Zellen der Wand eines Gefäßes angelagert sind, wie z. B. Fig. 9 a, b, Taf. XII, gewinnt man den Eindruck, als ob die umgewandelte Substanz der Gliazellen der Ausdruck eines eigenartigen Exsudates sei, besonders wenn keine Kernreste mehr zu unterscheiden sind, wie bei Fig. 9 a.

In Fig. 1, Taf. XI sieht man bei c ein wenig vor der fremden Substanz eine Spalte mit unregelmäßigen, aber glatten Wänden. Wenn man der Spalte nach oben zu folgt, sieht man drei Löcher in deren Umgebung; ein Loch hängt mit der Spalte zusammen. In der Umgebung der Spalte kommen dieselben Erscheinungen vor

wie in der Umgebung der fremden Substanz: dieselben Gliazellenveränderungen, dieselben Verhältnisse der Gefäße und der mesodermalen Elemente. Der Saum sieht nur ein wenig anders aus infolge des Einflusses der Behandlungsmedien, die mit der Oberfläche der Spalte in direkte Berührung gekommen sind.

In Schnitten ist nämlich das die Oberfläche der Spalte bildende Gewebe in geringer Tiefe viel stärker gefärbt als das von der Oberfläche entfernte Gewebe; auch scheinen die Elemente in dem stark tingierten schmalen oberflächlichen Saume etwas dichter angeordnet zu sein.

Zur Erklärung des Umstandes, daß wir keinen Inhalt in der Spalte finden, nehme ich an, daß die einst hier befindliche fremde Substanz sich verflüssigt hat und deshalb nicht mehr nachgewiesen werden kann.

Zwischen dieser Spalte und der Hirnrinde befand sich eine Stelle, die mikroskopisch durch ihre Farbe und Konsistenz sich deutlich von dem sie umgebenden Gewebe unterschied.

In einem Heidenhain'schen Hämatoxylinalaunpräparate macht das Gewebe hier den Eindruck eines weiten, aber unregelmäßigen Maschenwerkes, und in diesem Maschenwerk beobachtet man einige große Gliazellen, die spinnenförmig aussehen. Die Netzbalken dieses Maschenwerkes färben sich auffallenderweise mit der Van Gieson'schen Mischung ziemlich rot, und in der Umgebung eines Gefäßes, das hier durchzieht, geht ein Netzwerk direkt von der Adventitia ab; dies Netzwerk färbt sich ebenfalls mit derselben Methode deutlich rot.

Über die histopathologische Deutung dieses großmaschigen Netzwerkes bin ich mir nicht klar geworden.

Die Wand des Ventrikels hat ihr Ependym ganz verloren und ist mit zerfallenen Gewebsmassen austapeziert. Innen von dem Belag der Zerfallsprodukte finden sich Unmassen von Kokken. Noch weiter innen gibt es eine Menge von Blutkörperchen, die zum Teil sehr wohl erhalten sind; leider sind die Blutpräparate mißlungen, und so konnte ich nicht genau die verschiedenen Blutkörperchen bestimmen. In der Scheide einiger Gefäße an diesen Stellen waren viele echte eosinophile Leukozyten vorhanden. Kokken kamen nur in der Ventrikelwand vor.

Bei der Vorbehandlung des Gehirns war es nicht möglich, den Zustand der Nervenzellen festzustellen; so viel aber kann man doch bestimmt sagen: sie sind in der Nähe der fremden Substanz auf das schwerste verändert. Im Parazentralläppchen,

das ich zum Vergleich untersuchte, zeigten die Nervenzellen minimale Veränderungen, und die Gefäße hatten ein fast normales Aussehen.

Auf die übrigen histopathologischen Veränderungen unseres Gehirns gehen wir nicht näher ein; sie entsprechen in jeder Hinsicht denjenigen, die wir bei Hirnabszessen finden. Die gelatinöse Substanzumwandlung ist ein zufälliger Befund. Es ließen sich zwischen letzterer und dem Gehirnabszeß keinerlei Beziehungen nachweisen.

Schlufsfolgerungen:

Wir haben es also mit einer eigenartigen Umwandlung des Nervengewebes zu tun; das Bild Fig. 3, Taf. XI stellt einen ausgeschnittenen Fixierblock dar, welcher in deutlichster Weise die Anordnung der umgewandelten Substanz darbietet; es ist geradezu unmöglich, die genaue Farbe und die Durchsichtigkeit wiederzugeben.

Nach unseren Untersuchungen sind wir nicht imstande, einen genauen Aufschluß über diese Substanz zu geben, jedoch erscheint es uns als das wahrscheinlichste, daß das Auftreten der gelatinösen Substanz nicht mit irgendwelchen exsudativen Vorgängen zusammenhängt, sondern als das Produkt einer eigenartigen Umwandlung der Gliazellen aufzufassen ist. Gleichzeitig mit dieser Umwandlung gehen die nervösen Bestandteile zugrunde.

Anscheinend hat Brissaud in Paris (Société de Neurologie 1902, April) ein Gehirn demonstriert, welches ebenfalls an einer Stelle die gelatinöse Substanzumwandlung zeigte; soviel ich weiß, ist keine mikroskopische Untersuchung vorgenommen worden.

Tafelerklärung.

Tafel XI.

Fig. 1. Untere Hälfte des Gehirns: die Schnittebene ist ungefähr 5 cm unter der oberen Oberfläche gelegen. a Spalte, die mit einer großen Höhle in der oberen Hälfte des Gehirns zusammenhängt. b Stelle des für die mikroskopische Untersuchung ausgeschnittenen Stückes. c Spalte. (Nach einem Photogramm gezeichnet.)

Fig. 2. Frontaler Schnitt der rechten Hemisphäre von hinten gesehen. A fremde, gelatinös umgewandelte Substanz; B Abszeßhöhle; C Spitze der fremden Substanz.

Fig. 3. Der Schnittblock mit der fremden Substanz, aus dem die mikroskopischen Schnitte hergestellt wurden. Fixierblock der fremden Substanz.

Fig. 4 stellt eine Stelle bei Immersionsvergrößerung aus der Spitze der fremden Substanz (Fig. 2 C) dar. a eingesprengte Masse weißer Substanz; b linke Wand eines schwer veränderten Gefäßes; c Lumen des Gefäßes; d adventitielle Scheide; e Gliazellen; die untere liegt frei in der gelatinös umgewandelten Substanz.

Fig. 5. a, b mesodermale Elemente; c Plasmazelle.

Fig. 6. Fibroblast mit Gliazellen in der Umgebung des in Fig. 7 abgebildeten Gefäßes. Fig. 4, 5 und 6 mit polychromem Methylenblau (Unna) gefärbt, entfärbt mit Glyzerinäther. Leitz $^1/_{12}$.

Tafel XII.

Fig. 7. Gefäß mit vielen Plasmazellen in der Wand. a Plasmazellen; b Zelle wahrscheinlich endothelialen Ursprungs.

Polychromes Methylenblau nach Unna, entfärbt mit Glyzerinäther. Leitz $^1/_{12}$.

Fig. 8. Gefäß, das die im Text beschriebene homogene Umwandlung zeigt. a Gitterzellen, voll von fremden Körpern; b Pigmentschollen; c Muskelkerne; d homogen umgewandelte Elastica; e feine Lamellen der aufgesplitterten Elastica.

Weigert's Färbg. f. elast. Gew. Leitz $^1/_{12}$.

Fig. 9. Zwei Gliazellen, die die im Text beschriebene homogene Degeneration zeigen; in b ist noch der Kern vorhanden und auch Reste von einem zweiten Kern.

Kresylviolett B. B., entfärbt in Anilinölalkohol. Leitz $^1/_{12}$.

Fig. 10, 11. Gliazellen wie a, b in Fig. 9 umgewandelt, dieselben stehen aber in keiner Beziehung zu einem Gefäß; dieselbe Methode wie für Fig. 9.

Fig. 12. Mitose in einer Gliazelle; Beschreibung im Text.

Eisenalaunhämatoxylinfärbung nach Heidenhain. Nach einer photographischen Aufnahme gezeichnet.

Tafel XIII.

Fig. 1—55. Verschiedene Gliazellen. Die Zelle in Fig. 2 besitzt 0,0315 mm Durchmesser, in Fig. 3 0,0157 mm, Fig. 4, 5, 6 ungefähr 0,023 mm, Fig. 9 0,019 mm, Fig. 10 0,014 mm.

Die in Fig. 6 abgebildete Zelle zeigt im Zelleib kleine Zerfallsprodukte, die zum größten Teil in Vakuolen liegen. So liegen auch in Fig. 12, 13 die Körnchen in einem hellen Hof.

Fig. 11 stellt eine Zelle dar, in welcher ein großer Kern und eine Gruppe von Körnchen enthalten ist. Nach der Anordnung der letzteren könnte man an einen in mitotischer Teilung befindlichen, aber pathologisch veränderten zweiten Kern denken. Man vergleiche übrigens Fig. 12, 13, 44 und 45. Zum Vergleiche mit den anormalen Mitosen zeigt Fig. 10 das Bild einer normalen Mitose in einer Gliazelle. Ebenso habe ich zum Vergleiche in Fig. 16 eine Riesenzelle mesodermalem Ursprungs in der Hirnrinde gebracht.

Fig. 1—4, 11. Kresylviolett.

Fig. 5, 6, 10. Eisenalaunhämatoxylin.

Fig. 7—9. Van Gieson'sche Färbung.

Fig. 14—16. Unna's polychromes Methylenblau.

Die anderen sind von verschiedenen Präparaten genommen und stellen einzelne Arten von Fragmentierung, Abschnürung und Zerfall dar.

Beiträge zu der normalen Anatomie der Hirngefäfse.

Von Dr. Hans Evensen,
Leitendem Arzt der Irrenanstalt zu Drontheim, Norwegen.

Mit Taf. XIV.

Unsere Kenntnisse von der pathologischen Anatomie der Rindenerkrankungen sind noch sehr mangelhaft, und zu denjenigen Teilen, die wohl am wenigsten bekannt sind, gehört der Gefäßapparat. Die vielen histologischen und pathologischen Arbeiten, die auf diesem Gebiete in den letzten Jahren erschienen sind, berücksichtigen vorzugsweise die Nervenzellen, die Nervenfasern und die Glia, während den Gefäßen bisher nur wenige Aufmerksamkeit zuteil geworden ist. Es genügt wohl, daran zu erinnern, wie es mit unseren Kenntnissen der Lymphwege steht.

Es dürfte daher nicht unersprießlich sein, den Bau der Hirngefäße und ihre Verhältnisse bei Geisteskrankheiten einem eingehenden Studium zu unterwerfen.

Ich habe diese Arbeit im Laboratorium der Heidelberger Irrenklinik begonnen und später im Laboratorium der hiesigen Irrenanstalt zu Ende geführt.

Es ist nicht die Absicht dieser Arbeit, eine völlig erschöpfende Darstellung der Gefäßhistologie zu geben. Allein bei dem heutigen Stande unserer Kenntnisse wird es, um das gegenseitige Verständnis zu ermöglichen, wohl nötig sein, einige Bemerkungen über den Bau der Gefäße vorauszuschicken.

Erstens muß an die Tatsache erinnert werden, daß die größeren Gefäße je nach der Örtlichkeit einen verschiedenen Bau zeigen können, ja daß bei verschiedenen Personen selbst die entsprechenden Gefäße nicht genau dieselben histologischen Verhältnisse darbieten. Die ungleichen Angaben verschiedener Verfasser sind teilweise durch Nichtberücksichtigung dieses Umstandes zu erklären.

Die folgende Beschreibung stützt sich auf Untersuchungen von Gefäßen des Gehirns sowohl größeren wie kleineren Kalibers. Den besten Überblick in bezug auf größere Gefäße gewähren wohl

Schnitte, die man aus einem zusammengepreßten und dann eingebetteten Gefäßkonvolut erhält; hierdurch wird dasselbe Gefäß in allen nur möglichen Schnittebenen getroffen; in pathologischen Fällen ist diese Methode auch für die kleinsten Gefäße empfehlenswert, da man die krankhaften Veränderungen in ganzen Reihen von Schnitten verfolgen kann. Einzelheiten jedoch lassen sich am besten an frischen Zupfpräparaten studieren, die mit verschiedenen Methoden behandelt werden (Kalium bichrom., Silbernitrat, Goldchlorid, Drittelalkohol; Färbung mit Hämatoxylin, Neutralrot, Sudan III, Weigerts Methode zur Darstellung der elastischen Fasern [Resorzinfuchsin] usw.). Bei vorsichtiger Ablösung der Pia von einem (am besten umschnittenen) Stück einer Windung gelingt es bekanntlich leicht, auch die oberflächlichen ganz kleinen Gefäße der Hirnrinde aus letzterer herauszuziehen; in den nicht eingebetteten Schnittpräparaten der vor dem Schneiden von der Pia befreiten Hirnrinde fehlt daher ein beträchtlicher Teil der Rindengefäße.

Es dürfte zweckmäßig sein, von einer Hirnarterie größten Kalibers auszugehen und die verschiedenen Schichten derselben von innen nach außen näher zu betrachten.

1. Bezüglich der Endothelzellen, wie sie durch Silberimprägnation hervortreten, ist der landläufigen Beschreibung nicht vieles hinzuzufügen. Der Zelleib zeigt sich körnig, und nicht selten ist eine Reihe von dunklen Körnchen rings um den Kern gelagert. Die Kerne selbst bieten bisweilen bei dieser Methode, wie aus der beigefügten Zeichnung (Fig. 1) hervorgeht, fingerähnliche Ausläufer, die wohl als Kunstprodukt aufzufassen sind; im Inneren ist in der Mitte eine Ansammlung von stark lichtbrechenden Punkten vorhanden; die später zu beschreibende tropfenähnliche Bildung ist meistens deutlich zu sehen. In den Grenzlinien zwischen den Zellen sowie im Zelleib selbst, meistens da, wo mehrere Zellen aneinanderstoßen, kommen nicht ganz selten runde, teils einfach, teils doppelt konturierte Löcher vor, deren innere Kontur nicht überall gerade verläuft.

Die Frage, ob diese sogenannten Stomata präformierte Saftkanälchen darstellen, ist noch nicht entschieden. Die kleineren schwarzen Punkte, die man Stigmata genannt hat, sind größtenteils Silberniederschläge, die nach Alferow durch Anwendung von organischen Silbersalzen sich vermeiden lassen, vielleicht auch Verdickungen in der Kittsubstanz, jedenfalls keine Löcher.

Es darf überhaupt nicht vergessen werden, daß die Silbermethode sehr viele Kunstprodukte macht; bei längerer Einwirkung des Silbers treten eigentümliche tiefbraune Schollen im Zelleib auf usw.; nähere Aufschlüsse über die Strukturverhältnisse der Endothelien, auf die wir späterhin zurückkommen, sind von dieser Methode nicht zu erwarten.

2. In den großen extrakraniellen Arterien trifft man bekanntlich außerhalb der Endothelzellen eine besondere feingestreifte Schicht mit sternförmigen Bindegewebszellen und elastischen Fasern (die streifige Lage der Innenhaut Köllikers, innere Längsfaserhaut Remaks und Henles, intermediäre Lage Eberths, Stratum subendotheliale usw.). Nach Heubner und Triepel fehlt diese Schicht in den Arterien der Hirnbasis und der Pia; andere nehmen ihre Anwesenheit an (Langhans) oder finden wenigstens eine homogene, vollkommen strukturlose Haut, worin die Intimakerne eingebettet liegen (Toldt).

In Zupfpräparaten läßt sich eine solche Zwischenschicht nicht sicher erkennen. In Schnittpräparaten trifft man nicht selten in den größeren Gefäßen zwischen dem Endothelrohr und der elastischen Membran einzelne oder mehrere, immer ganz geradlinig verlaufende, niemals wellige, elastische Fäserchen. Weiteren Untersuchungen bleibt es vorbehalten, festzustellen, ob dieser Befund noch zur physiologischen Breite gehörig oder schon als krankhaft zu bezeichnen ist; wie wir später sehen werden, tritt eine solche Zwischenlage bei krankhaften Gefäßveränderungen auf.

3. Die unter dem Endothelrohr folgende Lage, die elastische Membran (elastische Haut Donder's, elastische Innenhaut Kölliker's, elastische Längsfaserhaut Remak's, Membrana fenestrata Henle's, Lamina elastica interna), ist in den Hirnarterien besonders schön entwickelt und läßt sich leicht durch vorsichtiges Abschaben der inneren Gefäßwand als isolierte Haut abziehen. Sie besteht nicht, wie vielfach angegeben wird, aus einer einzigen oder höchstens zwei Lamellen, sondern aus einer ganzen Reihe von außerordentlich feinen Blättchen; an Bruchflächen bekommt man häufig 4—5 Blätter übereinander zu sehen. Die Membran macht einen spröden Eindruck; die Bruchstellen sind äußerst scharflinig gezackt, ungefähr wie die Bruchlinie von zersplittertem Glas.

Die Membran zeigt sehr deutlich, schon mit dem bloßen Auge sichtbare Längsstreifen, welche in bald kleineren,

bald größeren, aber im ganzen ziemlich gleichmäßigen Abständen voneinander liegen (Fig. 2). Diese Streifen machen zunächst den Eindruck von glänzenden, anscheinend strukturlosen Bändern; sie sind mit den später zu beschreibenden Verstärkungsbändern versehen, wodurch sie als Leisten hervortreten. Daß diese Längsstreifen keine Falten sind, die etwa durch die Zusammenziehung der Muskelhaut zustande gekommen sind (wie Triepel anzunehmen scheint), geht schon daraus hervor, daß die Bänder nach Ablösung jeder Muskulatur und Ausbreitung der Membran sich nicht ausgleichen lassen. Die Faltungen, welche die Membran in Schnittpräparaten darbietet, und die wahrscheinlich rein mechanisch, nicht strukturell bedingt sind, entsprechen nur zum Teil diesen Leisten. In den mit starken Säuren behandelten Präparaten tritt das außerordentlich starke Lichtbrechungsvermögen der Bänder sehr deutlich hervor. Die Membran selbst, wie sie zwischen diesen groben Längsstreifen zutage tritt, ist nicht homogen. Man sieht bei starker Vergrößerung sowohl ganz feine Längsstreifen, die sich zu Bündelchen vereinen und ein trabekuläres Flechtwerk bilden (Fig. 3), wie bei genauer, ganz oberflächlicher Einstellung noch feinere, weniger plastische, durchgehends parallele Querstreifen, die jedoch selten weit zu verfolgen sind. Diese Querstreifen treten bei Behandlung mit 2% Osmiumsäure viel deutlicher zutage (Fig. 4) und entpuppen sich da als ein Flechtwerk bildende Fäserchen; in gut gefärbten Resorzinfuchsinpräparaten nehmen sie die charakteristische Farbe der elastischen Elemente an. Daß sie nicht weit verfolgbar sind, läßt sich dadurch ungezwungen erklären, daß sie wahrscheinlich mit einer anderen Lamelle der Membran in Verbindung treten und auf diese Weise den Zusammenhang zwischen den verschiedenen Blättern herstellen.

Sofort in die Augen fällt der Umstand, daß die Membran von kleinen glänzenden Stellen durchsetzt ist, deren Aussehen Henle veranlaßt hat, die Membran als gefenstert zu bezeichnen. Er nahm nämlich an, daß die Fenster an die Stelle der zwischen den Fasern liegenden Maschen im elastischen Netze treten. In allen mir zugänglichen Beschreibungen werden die Gebilde immer für Lücken oder Löcher gehalten. Heubner führt an, daß diese Lücken während des Lebens mit Serum gefüllt sind, und Bonnet betrachtet sie als die Pforten für die aus der Media einwachsenden Komponenten der streifigen Lage (zwischen Endothel und Elastica), was auch Schiefferdecker natürlich

und notwendig findet. Bei dem letzten Verfasser findet sich jedoch noch folgende Angabe über diese Lücken; er hat nämlich beobachtet, daß in den Fenstern, die unmittelbar von den Fasern der Membran begrenzt werden, mehrfach noch kleinere, mehr kreisförmige Öffnungen liegen, die von einem homogen erscheinenden Teil der Membran begrenzt sind [1]).

Man kann sich indessen leicht davon überzeugen, daß die sogenannte **Membrana fenestrata keine Fenster hat,** daß die angeblichen Löcher korpuskuläre Elemente sind. Bei schiefer Beleuchtung und enger Blende treten sie nämlich reliefartig zutage; durch verschiedene Färbungsmittel lassen sie sich färben [2]), jedoch immer in der Weise, daß die Mitte bei einer gewissen Einstellung ungefärbt und stark lichtbrechend erscheint; endlich lassen sie sich durch chemische Reagentien ziemlich auflösen.

Die Größe und Form der als Fenster bezeichneten Körperchen ist ziemlich verschieden; einige sind so groß wie ein rotes Blutkörperchen, zum Teil auch größer, bis 4mal so groß, andere winzig klein; einige sind ganz rund, andere länglich gestreckt, oval oder stäbchenförmig. Oft liegen sie zu mehreren in einem Haufen beisammen oder zu zweien, wie „Zwillings"-Kerne in einer Mandel oder wie die Teile eines Semmelpaares. Einige liegen deutlich quer, während die anderen in der Richtung der Längsstreifung angeordnet sind; teils stehen sie ganz dicht und können dann z. B. bei der Anwendung der Weigert'schen Resorzinfuchsinfärbung, bei der sie ungefärbt bleiben und sich deshalb von dem stark gefärbten Untergrunde besonders deutlich abheben, Maschenräume in einem grobmaschigen Netzwerk vortäuschen; teils sind sie recht dünn gesät.

Bei genauer Betrachtung von günstig gefärbten Präparaten (etwa mit Goldchlorid) sieht man z. B. an einer Stelle ein kleines, ovales Gebilde, an dessen einem Pole sich ein Plättchen befindet mit einem äußeren, stark lichtbrechenden Ring und zwei glänzenden Punkten; ein anderes Gebilde zeigt ein ziemlich kreisrundes Plättchen mit deutlicher Hülle und einem zentralen Punkt, wovon Radien nach der Peripherie gehen: alles mit demselben starken Lichtbrechungsvermögen. Wieder an einer anderen Stelle befindet sich ein wetzsteinförmiges Gebilde mit unklaren Umrissen;

[1]) Gewebelehre I, S. 275, Text zur Zeichnung 175.

[2]) Silberlösungen färben sie braun, Osmiumsäure schwach karmoisinrot, Hämatoxylin blau usw. Sie färben sich nicht mit Weigert's Methode zur Darstellung elastischer Fasern, Heidenhain's Eisenhämatoxylin oder Neutralrot; letzteres Farbmittel färbt die Membran gelb, die Trabekeln rötlich, die Kerne rot.

in der Mitte desselben liegt ein kleines, ovales Plättchen, wiederum mit stark lichtbrechendem Rande und einem glänzenden Körnchen in der Nähe des einen Poles. Sodann stößt man auf längliche Bildungen mit zwei oder drei der beschriebenen kleinen Plättchen, die hier aber winzig klein sind und durch eine undeutliche, anscheinend leicht körnige Masse zu einem stabförmigen, ziemlich langen Gebilde vereinigt sind, oder es sind in einem weiteren der als Fenestrae bezeichneten Körperchen drei ähnliche Plättchen in der Weise verbunden, daß ein Dreieck mit schmaler Basis zum Vorschein kommt usw. Nicht alle Gebilde brechen das Licht in demselben Grade.

Hie und da sind 2—3 Körperchen von einer elliptischen feinen Kontur umgeben, welche den Eindruck einer Zellgrenze macht (Fig. 3 b); zwischen dieser Kontur und den Körperchen ist bisweilen ein heller Hof erkennbar, und man glaubt mitunter eine tropfenähnliche Bildung als Bestandteil in diesen Körperchen wahrnehmen zu können.

Um der Natur dieser Körperchen näherzutreten, habe ich versucht, ihr Verhalten gegenüber verschiedenen chemischen Reagentien festzustellen.

An dieser Stelle sollen einige dieser Versuche erwähnt werden. Bei der Berlinerblau-Reaktion auf Eiweiß[1]) zeigt die ganze Membran sich ungefärbt, die in Trabekeln angeordneten Längsstreifen bläulich und die Körperchen (= Fenestrae) tiefblau. Durch Jod-Jodkalium wird die Membran gelb, die Trabekeln dunkler und die Körperchen braun. Die Körperchen werden nicht von Äther gelöst, nicht durch Osmiumsäure geschwärzt oder mit Sudan III rotgefärbt. Verdünnte Säuren bringen die Substanz zum Schrumpfen; bei den beiden letzten Reagentien treten die Querstreifen deutlicher zutage.

Eine Quellung der Körperchen tritt durch Behandlung derselben mit 36° Natronlauge nicht ein. Sie verquellen bei Einwirkung von konzentrierter Kalilauge, verschwinden aber nicht. Nach Färbung mit Hämatoxylin nehmen die peripheren Partien der Körperchen den gewöhnlichen blauen Ton der Kerne an; werden die Stückchen der Membran nachher in 10 % Kochsalzlösung gelegt, so sind nach einiger Zeit die Körperchen meistenteils verschwunden, und die winzigen Körnchen, die übriggeblieben sind, zeigen sich viel matter als sonst; die Muskelkerne quellen bei dieser Reaktion deutlich.

Nach $1\frac{1}{2}$ stündiger Behandlung mit 0,2 % Salzsäure im Thermostat bei 30—40° ist ein guter Teil der Gefäßwand aufgelöst; die Membran ist geschrumpft; die Leisten etwas verwaschen, während die Trabekeln und Körperchen noch deutlich erhalten sind. Wird jetzt konzentrierte Salzsäure zugesetzt, so verschwinden die letzteren nicht ganz, werden aber bedeutend kleiner und matter. Dasselbe Verhalten zeigen die

---

[1]) Siehe Schiefferdecker, Das Mikroskop.

Körperchen gegenüber einer Mischung von 4 Volumina konzentrierter Salzsäure und 3 Volumina Wasser.

Mit Rücksicht auf die Schwierigkeiten der Ausführung und Deutung der mikrochemischen Reaktionen, teils auch im Hinblick auf die Unzuverlässigkeit solcher Methoden möchte ich kein allzu großes Gewicht auf die mitgeteilten Ergebnisse legen.

Aus diesen Ausführungen glaube ich doch schließen zu dürfen, daß die Körperchen aus Eiweiß bestehen und wahrscheinlich größtenteils aus Nuklein. Bekanntlich zersetzt sich das Nuklein beim Absterben der Zelle, wobei Plastin sich bildet, und die Reaktion mit der Salzsäuremischung deutet darauf hin, daß jedenfalls ein Rest der Körperchen, der nicht die Reaktionen des Nukleins gibt, eben aus dieser Substanz bestehen kann. Da ferner die Kernfärbungsmittel unter der erwähnten Einschränkung auch die Körperchen färben und ihr morphologisches Verhalten im ganzen auch den Eindruck von Kernen macht, glaube ich kaum zu weit zu gehen, wenn ich behaupte, daß die sogenannten Fenestra Kernreste sind.

Es liegt nahe, anzunehmen, daß sie von bindegewebigen Zellen herrühren, die einst die Membran als Interzellularsubstanz gebildet haben und nachher zugrunde gegangen sind.

Es fragt sich nur, woher die angenommenen, diese elastische Substanz bildenden Zellen stammen.

Diese Frage läßt sich wohl nur durch entwickelungsgeschichtliche Untersuchungen entscheiden; die wenigen in dieser Richtung bis jetzt vorliegenden Arbeiten liefern jedoch keine Beiträge zur Lösung der Frage. Von den elastischen und bindegewebigen Elementen der streifigen Lage zwischen Endothel und elastischer Membran in den großen extrakraniellen Arterien, an die man hier denken könnte, weiß man ja auch nicht, woher sie stammen. Nach Bonnet ist es unstatthaft, sie aus den Endothelzellen herzuleiten, und er trägt auch schwere Bedenken, die Elastica interna vom Endothel abstammen zu lassen. Heubner dagegen meint, daß es bei der syphilitischen Endarteriitis gar keine andere Wahl gibt, als die neugebildete elastische Haut als ein Produkt der Endothelzellen anzusehen; ebenso nimmt er an, daß auch im jungen Organismus die Endothelzellen die Bildner der Elastica sind; in derselben Weise leitet er die Neubildung elastischer Substanz bei dem atheromatösen Prozeß von den Endothelzellen ab; und endlich betrachtet er auch die unterhalb des Endothels normalerweise liegenden Zellen als Endo-

thelderivate. In seiner Gewebelehre von 1863 hielt Kölliker die Endothelien und die Zellen der streifigen Lage für ursprünglich gleichwertige Elemente. Da die Endothelzellen bindegewebige Elemente sind, so läßt sich von vornherein die Möglichkeit der von Heubner angenommenen Entstehungsweise nicht in Abrede stellen.

Über die elastische Natur der Membran scheint kein Zweifel zu bestehen. Sie läßt sich in 2 % Osmiumsäure und konzentrierter Kalilauge nicht ganz auflösen. Mit Heidenhain's Eisen-Hämatoxylin färbt sie sich in den größeren Arterien schwarzblau, in den kleineren bräunlich, mit Eosin rot, mit van Gieson orange bis hellrot, während die Muskelschicht blau und das Bindegewebe violettrot erscheinen. Durch die Weigert'sche Resorzinfuchsinmethode werden die elastischen Fasern bekanntlich intensiv rotviolett gefärbt, während die Muskelfasern bräunlich und das Bindegewebe hell lila tingiert sind; durch dieselbe Methode nimmt die isolierte Membran zwar die leuchtend rote Farbe an, aber man sieht außer den beschriebenen Querfasern keine eigentlichen elastischen Fasern, wie man sie sich gewöhnlich vorstellt; nur die Trabekeln zeigen sich äußerst fein gestreift, und erst bei genauer Betrachtung gelingt es, die einzelnen elastischen Fibrillen, die in regelmäßigen Abständen meistens parallel nebeneinander verlaufen, zu unterscheiden. Die für das elastische Gewebe charakteristische rote Farbe ist um so heller, je dünner die Membran ist, und die allerfeinsten Lamellen lassen überhaupt keine Farbe mehr wahrnehmen. Da auch die Körperchen an Zahl abnehmen und die Längsbänder undeutlicher werden, je dünner die Blättchen sind, so ist es wohl begreiflich, daß die Membrana elastica der Kapillaren der Hirngefäße den Beobachtern entgangen ist.

An der äußeren, der Muskelhaut anliegenden Fläche der elastischen Membran sind die längsverlaufenden Bänder besonders an den Seitenwänden durch bindegewebige Faserzüge und gröbere elastische Fasern verstärkt und springen an dieser Seite als Leisten hervor.

Von dem Endothelschlauch aus betrachtet liegen diese Leisten tiefer (vgl. Tafelerklärung zu Fig. 5); man findet im Zupfpräparat oft an diesen Stellen die Endothelzellen noch anhaftend, während sie sonst bei der Manipulation bei der Zerzupfung leicht entfernt werden. Die Zellgrenzen dagegen findet man in Silberpräparaten am schönsten imprägniert in den zwischen den

Leisten liegenden Teilen der Membran (s. Fig. 5), die dem Lichte besser ausgesetzt worden sind und deshalb auch eine gelbliche Farbe angenommen haben.

An den Leisten befestigen sich Bindegewebsfasern, elastische Fasern und in longitudineller und schräger Richtung angeordnete Muskelzellen, die in den großen und größeren Hirnarterien jedoch keine kontinuierliche Lage bilden (Fig. 5). Es gelingt bisweilen, die bindegewebigen Stützfasern mitsamt den glatten längsverlaufenden Muskelzellen zu isolieren.

Die Leisten dienen auch, jedenfalls teilweise, zur Insertion für die querverlaufende Muskelschicht.

4. In der inneren Partie der Muskelschicht findet man die Muskelzellen gekrümmt, indem sie sich der gefalteten Membran anschmiegen. Die Muskelzellenbäuche, welche die Kerne tragen, sind im großen und ganzen zwischen den Leisten der elastischen Membran gelegen; sie erscheinen als dickere Teile im durchfallenden Licht dunkler als die peripheren dünneren Partien der Muskelzellen; auf diese Weise entstehen in der inneren Schicht der Muskelhaut hellere Längsstreifen, die sich also mit den Leisten decken, sowie ziemlich regelmäßig mit diesen abwechselnd dunklere Bänder, die der Lage der Muskelkerne entsprechen (Fig. 6).

Die Muskelzellen flachen sich nach außen bald ab und verlaufen nunmehr gerade und fast ausschließlich in der Querachse des Gefäßes; einige liegen schräg, ganz vereinzelte in der Längsrichtung; nur in den größten Hirnarterien kommen dickere Bündel mit längsverlaufenden Muskelfasern zwischen den zirkulären und schrägen vor.

Die Muskelzellen liegen in den größeren Hirnarterien in mehreren (manchmal bis 20) Lagen aufeinander. Sowohl im Längsschnitt als noch deutlicher im Querschnitt erscheinen einige Zellen hell, andere dunkler, und zwar sind die helleren im allgemeinen größer. Henneberg meint, daß die verschiedene Färbung ein Ausdruck für verschiedene Funktionszustände ist, daß die helleren Zellen die tätigen sind, die dunklen die ruhenden.

Bezüglich der Strukturverhältnisse der Muskelzellen soll hier nur folgendes bemerkt werden.

In den mit Hämatoxylin gefärbten Präparaten sieht man bei genauer Einstellung im Zelleib (am leichtesten im Querschnitt) Pünktchen sowie feine Fäden, welche erstere untereinander

ander verbinden (Ausdruck eines wabigen Protoplasmas). Die Fädchen sind so blaß gefärbt, daß man sie nur sieht, wenn man genau darauf achtet; am deutlichsten treten sie deshalb in den hellen Kernen hervor, wo der Farbenunterschied zwischen Grundsubstanz und diesen Strichen am größten ist. Auch in den Kernen ist ein deutliches Gerüst vorhanden. Fibrillen dagegen habe ich im Zelleib nicht sehen können.

Die Frage, ob die Muskelzellen eine Membran haben, ist schwer zu entscheiden. In einigen sind die Ränder zwar als dunkle Linien wahrnehmbar, es ist jedoch fraglich, ob man es hier mit einer Differenzierung der Randschicht des Zelleibs oder mit einer Kittsubstanz zu tun hat.

Andere Bestandteile dieser Schicht, deren Hauptmasse die Muskelzellen bilden, sind bindegewebige Fasern und mit diesen gemeinsam verlaufende elastische Fasern.

Von dem Verhältnis zwischen dem Bindegewebe und der Muskulatur gibt die Färbung nach van Gieson das deutlichste Bild. Man sieht, daß von der Adventitia starke Fasern quer in die Muskelschicht einbiegen; besonders in der äußeren Schicht grenzen sie größere Gruppen von Muskelbündeln ab und bilden dadurch ein ziemlich grobes Flechtwerk, welches nach innen immer feinmaschiger wird; dabei nimmt auch das Kaliber der Fasern zusehends ab; schließlich sind es ganz feine Fäden, welche sich zwischen die einzelnen Muskelzellen einsenken.

Die elastischen Fasern verlaufen parallel mit den Muskelzellen, mit Ausnahme ihrer Verbindungsfibrillen, die alle nur möglichen Richtungen einschlagen. Sie sind in der inneren Schicht ganz spärlich und fein; es kommt vor, daß in der der elastischen Membran anliegenden Lage keine zu sehen sind. Sie scheinen sonst größtenteils die einzelnen Muskelzellen zu umschlingen; es ist allerdings schwierig, sich überall davon zu überzeugen, da sie im elektiven Elastica-Präparate fast denselben Farbeton haben wie die Randzone (Membran?) der Muskelzellen und nicht immer wellig sind.

Nach Schiefferdecker stoßen die elastischen Elemente in der Media nicht direkt an die Muskulatur, sondern sind allseitig von Bindegewebe umhüllt; indes bemerkt er auch, daß bei feinen elastischen Fasern der Nachweis der Bindegewebsumhüllung sich nicht jedesmal erbringen läßt.

Nach außen nehmen die elastischen Fasern an Anzahl und Dicke zu; in größeren Abständen voneinander treten einige sehr

dicke Formen auf, wovon sich aber immer ganz feine Fäserchen abzweigen; die zu äußerst liegenden Fasern bilden ein grobmaschiges Netz.

Nach Eberth ist die Muskelhaut der Art. basilaris im Verhältnis zu den anderen Arterien arm an elastischen Fasern, während Triepel angibt, daß das elastische Gewebe in den Hirnarterien gut entwickelt ist. Das Verhältnis ist indessen keineswegs in den verschiedenen Hirnarterien das gleiche; in einzelnen, selbst größeren Arterien findet man die Muskelhaut fast frei von elastischen Fasern, ohne daß dieser Befund sich ohne weiteres auf eine mangelhafte Färbung oder auf krankhafte Veränderungen zurückführen läßt; in anderen sind sie reichlich vorhanden.

5. Im Längsschnitt der größten hierhergehörigen Arterien sieht man bisweilen an der Grenze zwischen Muskelschicht und der äußersten Schicht der Gefäßwand (Adventitia) mehrere starke, wellige, elastische Fasern, die mit der inneren elastischen Membran parallel verlaufen. Mitunter bilden die elastischen Fasern hier ein grobes Flechtwerk, indem sie von ihrer Querrichtung in der Muscularis in die Längsrichtung in der Adventitia umbiegen; im Anfang der Art. basilaris können sie an dieser Stelle ein zusammenhängendes Gebilde darbieten, wie es für die Art. vertebralis charakteristisch ist, und in anderen großen Hirnarterien sind sie wenigstens auf weitere Strecken kontinuierlich zu verfolgen. Eine äußere elastische Membran ist dagegen in diesen Arterien nicht vorhanden.

6. Außerhalb dieser der Adventitia zugehörigen Fasern finden sich einige, sich manchmal kreuzende Züge längs- oder schrägverlaufender Muskelbündel.

Von da an treten die elastischen Fasern reichlich auf und durchflechten sich nach allen Richtungen; die Hauptmasse derselben jedoch verläuft longitudinal.

An einigen Stellen finden sich eine innere und äußere Längsfaserschicht und eine mittlere Querfaserschicht; an anderen Stellen fehlt die letztere; überhaupt läßt sich eine Regel für den Faserverlauf kaum aufstellen.

Die elastischen Fasern der Adventitia liegen zwischen sehr lockeren und stark welligen Bindegewebsfasern, welche die Hauptmasse dieser Schicht darstellen und sich vielfach durchflechten.

Die innersten elastischen Fasern der Adventitia sind verhältnismäßig fest gefügt und verlaufen gerade. Zwischen ihnen

können die erwähnten longitudinalen Muskelfasern eingelagert sein; auf diese Fasern folgt in den größeren Pialarterien eine zellenarme, bisweilen ganz zellenfreie, sehr lockere Schicht, und nach außen von dieser treten die welligen Fasern auf mit eingestreuten, unregelmäßig geformten Bindegewebszellen und den Adventitiakernen. Die letzteren können in der Randzone der größten Gefäße ziemlich dicht stehen; mit der Abnahme des Kalibers werden sie rasch spärlieh.

In den mittelgroßen Arterien ist die beschriebene Sonderung der Faserzüge schon nicht mehr deutlich wahrzunehmen, und in den ganz kleinen hebt sich in Schnittpräparaten die dünne, oft gebuchtete Außenhaut mit den spärlichen Kernen von der übrigen Gefäßwand nur manchmal ab; an den Teilungsstellen jedoch ist dieses Verhältnis beinahe konstant.

Man könnte glauben, daß die äußerste Begrenzung der adventitiellen Scheide scharf wäre; das Gewebe ist hier indessen auffallend locker.

Außer den kleinen rundlichen oder länglichen Gebilden, als welche die Adventitiakerne sich in den Gefäßen der Hirnrinde präsentieren, kommen in den Pialgefäßen größere Formen vor, die in jeder Hinsicht wie Epithelien aussehen. Diese größeren Formen sind länglich, herzförmig oder annähernd rund, einzelne hell, andere mehr dunkel. Oft gehen von dem einen oder von beiden Polen mehr oder weniger geschlängelte Fortsätze aus, welche mit einer relativ breiten Basis beginnen, sich allmählich verschmälern und zuletzt fadenförmig zugespitzt endigen. Im Inneren der Kerne sieht man ein einigermaßen zentral gelegenes Kernkörperchen und mehrere kleine Körnchen; in Hämatoxylinpräparaten ist die Gerüststruktur des Kernes deutlich zu erkennen. Auch stärker lichtbrechende, tropfenartige Bildungen kommen vor. Ob es in der adventitiellen Lymphscheide auch besondere Endothelien gibt, ist eine noch nicht entschiedene Frage. Versuche, die ich angestellt habe, um Endothelgrenzen nach vorsichtigem Abschaben der Muskelhaut mit Silbernitrat darzustellen, sind negativ ausgefallen.

Die Grenze zwischen Muskelhaut und Adventitia scheint nicht immer scharf gezogen zu sein; nach außen von den Quermuskeln sieht man z. B. hier und da eine Lage Längsmuskeln, von groben bindegewebigen Fasern begleitet; ebenso können sich noch dieser Lage nach außen wieder einige Bündel von den der Muskelhaut zugehörigen Quermuskeln anschließen.

Die Trennung der Gefäßwand in verschiedene Schichten kann ja auch deshalb nur eine konventionelle sein, weil dieselben Bestandteile (Muskulatur, Bindegewebe und elastische Fasern) in allen den Schichten vorkommen können, die man als Intima, Media und Adventitia bezeichnet hat.

In der Einteilung der Gefäßwand herrscht zurzeit noch große Uneinigkeit. Meistenteils haben die neueren Histologen über die herkömmliche Einteilung in die erwähnten drei Schichten den Stab gebrochen. Der Endothelschlauch wird als spezifische Gefäßwand allen übrigen Bestandteilen, welche das mechanische Stützrohr bilden (Accessoria), gegenübergestellt, und diese Sonderung zwischen Endothelhaut und Perithelhaut (Bonnet) soll insbesondere entwickelungsgeschichtlich begründet sein. Teils wird die Bezeichnung Intima für den Endothelschlauch beibehalten (Bonnet), teils läßt man die Intima erst außerhalb desselben anfangen, wobei zu ihr sowohl die sogen. subendotheliale Lage als auch die elastische Membran gerechnet wird (Klein, Schiefferdecker und mit ihm Grünstein u. a.); jedoch wird wohl in den meisten Lehrbüchern noch mit Henle der Endothelschlauch mit der elastischen Membran zusammen als Intima bezeichnet. Obersteiner stellt keine Intima auf, sondern läßt Endothel und Membrana fenestrata besondere Lagen bilden; Bonnet betrachtet die elastische Membran als der Media zugehörig.

Über die Aufstellung einer selbständigen Muskelschicht[1]) wird im allgemeinen nicht gestritten. Robertson jedoch meint, daß die Muskelfasern der Gehirnarterien kaum als eigene Lage angesehen werden dürfen und nur in der bindegewebigen Wand eingebettet sind.

Dieselbe Unsicherheit finden wir in der Beurteilung der äußeren elastischen Faserzüge (bzw. Elastica externa); einige rechnen sie zur Media (Klein, Bonnet), andere zur Adventitia (Eberth, Schiefferdecker, Böhm und Davidoff, Szymonowicz u. m.). In bezug auf die Pialarterien, in welchen diese Fasern als besondere Lage nicht auftreten, fällt allerdings die Streitfrage fort.

Die Grenze zwischen Muskelhaut und adventitieller Scheide ist allerdings wegen des Fehlens dieses Merkzeichens nicht so scharf wie in den Arterien von größerem Kaliber ausgeprägt.

---

[1]) Die Media entspricht den früheren Bezeichnungen Ringfaserschicht (Henle), Musculo-elastica (Hyrtl).



Im allgemeinen tritt sie aber doch deutlich zutage, indem erstens die zelligen Bestandteile in der Adventitia den Fasern gegenüber stark zurücktreten, und weil zweitens die Muskelschicht in den gefärbten Präparaten meistens einen von demjenigen der adventitiellen Bindegewebsschicht verschiedenen Farbton annimmt.

Ich habe bei der eben gegebenen Beschreibung der Arterienwand nicht umhin gekonnt, die herkömmlichen Bezeichnungen Muskelschicht (Media) und Adventitia der Deutlichkeit wegen zu benutzen; ob man die groben äußeren elastischen Faserzüge zur Adventitia rechnet oder als eine Lage für sich aufführt, scheint mir in bezug auf die Hirnarterien ziemlich unwesentlich, wenn nur jedesmal angegeben wird, wovon die Rede ist. Um keine Mißverständnisse zu erregen, habe ich dagegen die weniger präzise Bezeichnung Intima fallen lassen und führe mit Obersteiner den Endothelschlauch und die elastische Membran gesondert auf.

Der Zusammenhang zwischen den einzelnen Schichten wird durch das Bindegewebe und die elastischen Fasern gebildet, die man sich als ein einheitliches Gerüst vorzustellen hat. Nur läßt sich nicht direkt erweisen, wie das Endothelrohr an der elastischen Membran festsitzt; möglicherweise heftet die Kittsubstanz zwischen den Endothelzellen letztere an die Membran an; es ist aber auch denkbar, daß die Endothelzellen an den Längsbändern der Membran etwa durch feine Bindegewebszüge befestigt sind. Nach Mazeration macht es keine Schwierigkeit, die elastische Membran zu isolieren; weit schwieriger ist es, in den größeren Gefäßen die Adventitia von der Media zu trennen; meistens muß man die Quermuskeln abschaben, um die Adventitia freizulegen. In Schnittpräparaten von kleineren Gefäßen kann man, wie schon erwähnt, häufig wahrnehmen, daß die äußerste, ganz feine Haut des Gefäßes, welche die Adventitiakerne in einer einzelnen Reihe enthält und im Längsschnitt manchmal nur wie ein von den zugespitzten Polen der Adventitiazellen ausgezogener Faden erscheint, sich von der übrigen Gefäßwand abhebt.

Die größeren Hirnarterien haben ebenso wie andere Schlagadern ihre vasa vasorum. Je nach der Schnittrichtung präsentieren sie sich als längliche Spalträume oder runde Öffnungen im äußeren Teile der Adventitia, die von gewöhnlichen endothelialen Zellen ausgekleidet sind und von einigen dickeren oder dünneren elastischen Fasern nach außen begrenzt werden; die

in der Lichtung selbst auftretenden Blutkörperchen gestatten keinen Zweifel über die Deutung dieser Spalträume. Bekanntlich kommen sie in den kleineren Hirnarterien nicht vor; diese Tatsache macht die Koester'sche Theorie über die Entstehung der Arteriosklerose hinfällig.

Mit dem Kleinerwerden der Arterien nimmt die Adventitia im Verhältnis zur Quermuskulatur an Dicke mehr und mehr ab; das gleiche gilt auch für die elastischen Elemente sowohl nach ihrer Anzahl als mit Rücksicht auf ihr Kaliber.

Die elastische Membran ist bis in die kleinsten Arterien zu verfolgen. Es ist allerdings nicht immer leicht, sich über ihr Dasein zu vergewissern, da man nicht oft in der günstigen Lage ist, dieselbe im Flächenbild zu beobachten; zweitens ist die Membran hier entsprechend dünner als in den größeren Arterien; dort gelingt es unter Umständen recht gut, „die Körperchen" zu erblicken.

Zwischen den Quermuskeln finden sich in der Regel ganz spärliche, querverlaufende elastische Fasern; in dem (S. 99) beschriebenen kernlosen Raum außerhalb der Muskelschicht sind dieselben nicht zu sehen; nach außen treten wieder einige in der Querrichtung auf, um indes bald in die Längsrichtung umzubiegen, oder man trifft an dieser Stelle nur längsverlaufende elastische Fasern in kleiner Anzahl. Die äußersten Züge der Adventitia bestehen wieder nur aus Bindegewebe.

Schon die mittelgroßen Pialarterien haben keine Längsmuskeln mehr, weder gleich außerhalb der elastischen Membran noch in der Adventitia.

Solange die Muskelschicht aus mehreren Lagen von Muskelzellen gebildet wird, kommen in der Adventitia längsverlaufende elastische Fasern im allgemeinen vor; da, wo nur eine oder ein paar Lagen von Muskelzellen sich finden, sind keine elastischen Fasern mehr zu sehen, weder in der Adventitia noch in der Muskelschicht.

Bei den meisten kleineren Arterien ist deutlich wahrzunehmen, daß die Muskelzellen nicht vollständig in der Mitte der Wand, sondern näher dem äußeren als dem inneren Rande des Gefäßes liegen. In den kleinsten Arterien mit einer einfachen Schicht von Quermuskeln werden die Muskelzellen länger, so daß eine einzige Zelle oft mehr als die Hälfte des Endothelschlauches umspannen kann; sie liegen dann entweder ganz

quer oder stehen in einem leichten Winkel zur Längsachse des Gefäßes und greifen ineinander wie die Finger gefalteter Hände. Im Längsschnitt der Arterie ist deshalb jederseits meistens nur ein einziger Kern zu sehen, vorausgesetzt, daß dieser überhaupt im Schnitt getroffen ist. Es ist leicht begreiflich, daß die Kerne nicht alle an einer Seite in dem Gefäßzylinder liegen. Zieht man eine Linie durch die Mitte der Kerne, so wird sie häufig spiralförmig (= S-förmig) ausfallen, und zwar so, daß, wenn die Kerne der einen Spiralkurve an der Vorderseite der Arterie liegen, die der nächsten Kurve an der Rückseite ihren Platz haben. Wenn zwei Muskelzellen den Umfang umspannen, können die zwei Spirallinien der Kerne einander gegenübergestellt sein (etwa wie die Linien in einer 8). Dieses Verhältnis ist übrigens kein regelmäßiges, manchmal kaum angedeutet, und die beiden Zellkerne können selbst nebeneinander an derselben Seite liegen.

Mit der Breitenabnahme der A d v e n t i t i a werden die großen, den Endothelien ähnlichen Kerne seltener, und auch die kleinen dunkeln treten spärlicher auf. In den kleinsten Arterien ist die Adventitia zu einer einfachen Kontur verschmälert.

Es muß erwähnt werden, daß die kleinsten Arterien oft geschlängelt oder geknickt verlaufen und vielfach auch Kaliberschwankungen darbieten können, ohne daß wir es mit pathologischen Befunden zu tun haben.

Die Gefäße, die den Übergang von Arterien in Kapillaren vermitteln, p r ä k a p i l l a r e A r t e r i e n oder A r t e r i o l e n genannt, kennzeichnen sich dadurch, daß sie keine Muskelschicht, wohl aber vereinzelte querliegende Muskelzellen, eine ganz feine elastische Membran und, wie schon erwähnt, eine schmächtige adventitielle Scheide erkennen lassen. Die Angabe, daß in den weichen Häuten keine Kapillaren vorkommen, ist wohl darauf zurückzuführen, daß man hier nur Arterien und Arteriolen unterscheidet; falls man nur Arterien (mit einer Muskellage) und Kapillaren (ohne eine solche) auseinanderhält, müssen die mit ersteren zusammenhängenden Gefäße ohne Muskeln von nächstkleinerem Kaliber zu den Kapillaren gerechnet werden; letztere kommen natürlich in der Pia vor.

Über die Häufigkeit der Anastomosen zwischen den Pialarterien divergieren noch die Meinungen; zwischen den ganz kleinen Arterien sind sie jedenfalls reichlich vorhanden.

Von der Pia dringen die Arterien senkrecht zur Oberfläche

der Windung in die Hirnrinde ein; teils lösen sie sich hier bald unter fortwährenden Teilungen in dem Netzwerk von Kapillaren auf, teils geben sie nur wenige Zweige ab und teilen sich erst im Marke. Die Muskelhaut der in die Hirnrinde eindringenden Arterien besteht aus einer einzigen Lage von Muskelzellen.

Es wird noch immer behauptet, daß die Kapillaren, die in der Hirnrinde ziemlich gleichgroß sind, nur einen Endothelschlauch darstellen. Da aber auch Adventitiakerne, obwohl in größeren Abständen, die Endothelschläuche begleiten, muß wohl eine Adventitia da sein, worauf am ersten Key und Retzius aufmerksam gemacht haben. Ranvier hat ferner darauf hingewiesen, daß die doppelte Kontur der Kapillarenwand so regelmäßig vorkommt, daß sie nicht aus einer einzigen Zellenreihe bestehen kann, und sieht in dieser Doppelkontur den Ausdruck für das Vorhandensein einer rudimentären elastischen Membran. Wenn andere, z. B. Böhm und Davidoff, von einer direkt sichtbaren dünnen strukturlosen Membran außerhalb des endothelialen Schlauches der Kapillaren reden, so mag wohl dasselbe gemeint sein. Ferner spricht für die Annahme einer elastischen Membran in den Kapillaren das oft sehr ausgeprägte starke Lichtbrechungsvermögen, welches die doppelte Kontur zeigt, vor allem aber der Umstand, daß die Wand in den mit Weigert's Resorzinfuchsin gefärbten Präparaten sich immer scharf und dunkel abhebt.

Meiner Ansicht nach läßt diese kontinuierliche feine, aber deutlich gefärbte Linie sich nicht anders erklären. Ich kann jedenfalls Triepel nicht beistimmen, wenn er mit Bestimmtheit behauptet, daß die elastische Membran schon an den vorkapillaren Arterien verschwindet; diese Meinungsverschiedenheit ist möglicherweise wohl auf die Darstellungstechnik der elastischen Substanz zurückzuführen. Meinerseits ziehe ich der Orzeinmethode die Resorzinfuchsinfärbung unbedingt vor, vorausgesetzt, daß die Weigert'sche Farblösung tadellos hergestellt und nicht verdorben ist. Auf der anderen Seite gibt auch Schiefferdecker an, daß die Elastica interna bei den kleinsten Gefäßen schon zu sehen ist, bevor überhaupt eine Media auftritt.

Da also angenommen werden muß, daß die Kapillaren auch aus drei Häuten, dem Endothelrohr, der elastischen Membran und der Adventitia, bestehen, unterscheiden sie sich von den präkapillaren Arterien nur durch die verschiedene Dünnheit der Wandung und die Größe der Lichtung. Dazu kommt noch ge-

legentlich bei den präkapillaren Arterien das Auftreten vereinzelter Muskelzellen.

Die aus den Kapillaren hervorgehenden kleinen Venen sind in ihrem Bau von den Arteriolen nicht zu unterscheiden, haben also auch ihre elastische Membran, was in funktioneller Hinsicht von Bedeutung ist. Die elastische Membran setzt sich auch in die kleineren intrazerebralen Venen fort, verliert sich aber mit der Zunahme des Kalibers und ist in den größeren Venen, besonders des Markes, nicht mehr sicher zu erkennen. Die Möglichkeit, daß ein ganz dünnes Blättchen da ist, kann zwar nicht ganz in Abrede gestellt werden; jedoch spricht die Reaktionsweise der inneren Begrenzung der Venenwand auf die Weigert'sche Methode zur Darstellung elastischer Fasern nicht dafür. In den pialen Venen ist sicher davon keine Rede mehr; selbst in den größeren derselben wird man vergeblich nach dem charakteristischen Bild der gekräuselten Membran mit den Längsstreifen und Körperchen suchen; anstatt derselben findet man einen mehr oder weniger kontinuierlichen Ring von einzelnen elastischen Fasern gleich außerhalb des Endothelrohrs, woran in den größeren Venen sich wenige, meistens querverlaufende, wellige elastische Fasern schließen, die gegen die Peripherie hin ein Netzwerk bilden können. Die Hauptmasse der Venenwand besteht aus Bindegewebe.

Eine Verwechselung von Arterien und Venen kann demgemäß selbst in Präparaten, wo das elastische Gewebe nicht elektiv gefärbt ist, kaum stattfinden. Die Wand der Hirnvenen ist im Verhältnis zum Lumen außerordentlich dünn, oft mehr ungleichmäßig und im Querschnitt vielfach gebuchtet und enthält keine Muskelzellen. Hie und da glaubt man vielleicht der Lage und der Form nach einen Muskelkern vor sich zu haben, bei genauerem Betrachten zeigt sich jedoch, namentlich im Längsschnitt, daß die helle Protoplasmazone in der Umgebung des Kernes und der sonst deutliche Umriß der Muskelzellen fehlt.

Die Endothelkerne sind mehr rundlich, herz- oder nierenförmig; überhaupt, was ihre Größe und Form betrifft, kommen viel erheblichere Schwankungen vor als in den Arterien. Es ist mir aufgefallen, daß die Tropfenbildung in den Kernen viel seltener zu beobachten ist als in den Arterien.

Adventitialkerne sind selbst in größeren Venen nicht sehr zahlreich vorhanden.

Auf Grund der Leichenuntersuchung lassen sich aus der

Füllung der Gefäße mit Blut keine Schlüsse auf die prämortalen Verhältnisse ziehen; auch die Arterien können gelegentlich mit Blutzellen angefüllt sein. Bei der Häufigkeit der venösen Stase bekommt man oft in den Venen Netzwerke von Fibrinfäden mit vielen eingestreuten weißen Blutkörperchen im Achsenstrom zu sehen.

Im Verhältnis zu dem Reichtum an vielfach verästelten Arterien findet man die Zahl der abführenden Gefäße in den weichen Häuten auffallend klein.

Über die Fixierung der Gefäße in der Substanz des zentralen Nervensystems hat man sich bisher noch keine bestimmten Vorstellungen gebildet oder sich mit der Angabe begnügt, daß die Gefäße beim Eintritt in die Rinde vom inneren Blatt der Pia begleitet werden. Bei der Robertson'schen Platinamethode scheinen sich gelegentlich einzelne, meistens verhältnismäßig dicke, faserartige Gebilde von der Adventitia einer kleineren Arterie oder Kapillare zu derjenigen einer anderen auszuspannen. Robertson spricht die Ansicht aus, daß diese Fasern dazu dienen, die Arteriolen und Kapillaren in ihrer Stellung zu fixieren.

Ohne Zweifel viel wichtiger sind die Beziehungen zwischen dem Gefäßapparat und der Glia; ich erinnere nur an die bekannten Bilder namentlich erkrankter Gehirne, in denen die Gliafasern direkt den Gefäßen aufsitzen.

Die Beziehungen zwischen der Adventitia der Gefäße und dem gliösen Gewebe sind immer noch nicht völlig klargestellt. Zweifellos beobachten wir in dem wuchernden gliösen Gewebe z. B. in der Umgebung von experimentell erzeugten nekrobiotischen Herden direkte Verlötungen zwischen der Adventitia und dem Protoplasma der Gliazellen. Solche Verlötungen sehen wir auch bei lebhaften Wucherungen der nicht nervösen Gewebsbestandteile, z. B. bei gewissen Formen der nicht entzündlichen Hirnlues. Bei der Paralyse ist die Erscheinung der konischen Ansätze von Gliazellausläufern (Gliafüßchen) wohlbekannt, hat aber verschiedene Deutung erfahren. Nach den Untersuchungsergebnissen im Heidelberger Laboratorium dürfte es wohl sicher sein, daß es sich hierbei in den meisten Fällen um eine direkte Verlötung der konischen Anschwellung protoplasmatischer Ausläufer der Gliazellen mit der Adventitia handelt. In Fällen, wo in den Präparaten der Heidelberger Klinik auffallend große

Schrumpfräume um die Adventitia beobachtet wurden, kann man nicht selten beobachten, daß die genannten gliösen Zellausläufer durch den Schrumpfraum dringen und sich an die Adventitia inserieren. Sind Gefäße im Querschnitt getroffen, so gleichen die den Schrumpfraum durchsetzenden und sich der Adventitia anheftenden Gliazellausläufer nicht selten den Speichen eines Rades. Allerdings steht fest, daß bei sehr weiten Schrumpfräumen die konische Verdickung der Gliaausläufer häufig nicht ganz bis zur Adventitia reicht; man gewinnt dann den Eindruck, als ob die konische Verdickung von der Adventitia abgerissen zu sein scheint. Endlich sei noch auf den Umstand hingewiesen, daß bei starken Gefäßproliferationen in der Umgebung von Herden die neugebildeten Endothelschläuche das Protoplasma der gewucherten Gliazellen durchbohren, eine Erfahrung, welche ebenfalls auf die innigen Beziehungen zwischen dem Gefäßrohr und dem gliösen Protoplasma hindeutet (Nißl, Kure). Allerdings sind die genaueren Verhältnisse der Beziehungen zwischen dem dem ursprünglichen Endothelschlauch anliegenden gliösen Protoplasma und der sich später entwickelnden Adventitia noch keineswegs klargestellt.

Weigert läßt nur die größeren Gefäße von einer Gliafaserhülle umgeben sein; er nimmt an, daß die Gliafasern selbst nicht in direkten Zusammenhang mit der Adventitia treten.

Held beschreibt eine Membrana limitans gliae perivascularis, welche nicht direkt mit den Adventitialscheiden verlötet ist und nach ihm eine Sperre für die Leukozyten darstellt.

Nach Alzheimer treten bei der Paralyse die Gliazellen nicht mit den Gefäßen in direkte Beziehung, sondern nur mit der Gliahülle der Gefäße. „Diese bildet sich um die Gefäße, welche für die Hirnsubstanz selbst ein fremdes Element darstellen, wie an jeder Oberfläche. Die Gliafüßchen werden durch eine Verbreiterung der gegen die Gliahülle der Gefäße ziehenden protoplasmatischen Gliafortsätze gebildet. Außer den faserigen Netzen bildet die Glia um die Gefäße feine und gröbere protoplasmatische Geflechte. Die Gliafüßchen scheinen sich in diesen Netzen zu verlieren."

Es steht also wohl fest, daß innige Beziehungen zwischen der Adventitia und dem gliösen Gewebe bestehen; die Frage nach der Art dieser Beziehungen ist aber noch eine offene.

Bei unserer Unkenntnis der Verhältnisse des zerebralen Lymphsystems will ich auf dieselben nicht näher eingehen. Gar

nicht selten wird noch der Virchow-Robin'sche Lymphraum zwischen Media und Adventitia mit den His'schen perivaskulären Räumen verwechselt, welche lediglich Schrumpfräume sind infolge der Einwirkung der Härtungsmittel; schon Eberth hat die His'schen Räume als einfache Gewebslücken bezeichnet.

Es erübrigt noch eine Beschreibung der normalen Gefäßelemente der Hirnrinde in einem nach der Nißlschen Methode gefärbten Präparate. Ich gehe dabei von den Arterien aus.

Das Aussehen der Endothelkerne ist verschieden, je nachdem man ein Flächenbild vor sich hat oder dieselben auf einem Längs- oder Querschnitt des Gefäßes betrachtet.

a. Im Flächenbild ist die Gestalt des Kernes äußerst mannigfaltig, und eine Normalform läßt sich kaum aufstellen. Die Membran präsentiert sich als eine ungemein feine Linie, die etwas, aber nicht viel, dunkler ist als das Kerninnere. Auffallenderweise sieht man diese Randlinie nicht immer vollständig, namentlich nicht immer an dem einen Pol; nur selten wird dieselbe an beiden Polen vermißt.

Das Kerninnere ist stets blaß-blau gefärbt, niemals ganz ungefärbt. Über die Struktur des Inneren vermag die Methode keine genügende Auskunft zu geben; im allgemeinen kann man jedoch wahrnehmen, daß hellere Partien, die gar nicht selten ein etwas stärkeres Lichtbrechungsvermögen zu haben scheinen, mit blaß-blauen Pünktchen unregelmäßig abwechseln, ohne daß man von einer netzartigen Struktur reden kann. Allerdings gewinnt man in einzelnen Fällen den Eindruck des Vorhandenseins eines Kerngerüstes, allein man ist nicht imstande, die Netzbälkchen und die von ihnen umschlossenen Maschenräume im einzelnen zu identifizieren.

Ziemlich in der Mitte des Kernes finden sich ein oder zwei kleine, unansehnliche Kernkörperchen; sind zwei vorhanden, stehen sie oft einander gegenüber wie die Brennpunkte einer Ellipse. Nicht selten findet man eine ganze Anzahl solcher; dann sind sie aber in der Regel durchweg kleiner. Sehr häufig ist deutlich zu sehen, daß eine feine, dunklere Linie, welche ungefähr so stark wie die Kernmembran gefärbt ist, zwischen den beiden Kernkörperchen dahinzieht. Die Bedeutung dieser Linie ist nicht klar; sie erinnert zwar an die Faltungserscheinung bei den Ganglienzellenkernen, aber irgend einen Anhaltspunkt dafür,

daß eine Faltung der Kernmembran wirklich vorhanden ist, hat man nicht.

Der Kern enthält meistens, teils mitten im Inneren, häufiger an den Randpartien, am häufigsten an den Polen, eine kleine, helle, rundliche Stelle von vakuolenartigem Charakter (Degenkolb); bisweilen findet man zwei, selten drei solche. Befindet sich dieses Gebilde am Rande, so ist die Membran bald mehr, bald weniger tief eingebuchtet; in dieser Bucht liegt das erwähnte Gebilde (s. Fig. 5). Vielfach ist der Eingang in diese Bucht viel schmäler als der Durchmesser. Bisweilen ist das Gebilde selbst nicht mehr zu sehen, aber man erkennt am Ausschnitt des Randes, wo es lag; teils ist diese Einkerbung eine ganz seichte, teils geht sie ziemlich tief ins Kerninnere hinein. Die Größe ist außerordentlich verschieden; doch muß festgehalten werden, daß in der Norm der Durchmesser die Größe von 3—4 μ nicht überschreitet. Die Begrenzung dieser hellen Gebilde ist in der Regel sehr scharf; es sieht beinahe aus, als ob die Grenzen derselben mit einem Locheisen in die Substanz geschlagen wären. Der Inhalt ist absolut homogen und ungefärbt und zeigt ein starkes Lichtbrechungsvermögen; man erhält den Eindruck, daß ein Tropfen den Hohlraum ausfüllt. In einzelnen Fällen besitzt die Grenze dieser Hohlräume, sowohl wenn sie im Inneren als auch am Rande sich befinden, eine Kontur, und zwar erscheint dieselbe da, wo sie sich findet, viel stärker ausgesprochen als die Kernmembran.

b. Auf Längs- und Querschnitten bietet das Wandbild der Endothelkerne kein so charakteristisches Aussehen dar wie das Flächenbild. Sie sind länglich, schmal, spindel- oder wetzsteinförmig; manchmal ist der eine Pol gerade abgeschrägt. Nicht immer sind sie mit ihrer Längsachse nach der Verlaufsrichtung des Gefäßes gestellt; sie können auch im Wandbild quer (ganz wie die Muskelkerne) gelegen sein. Im Vergleich mit dem Flächenbild ist der Kern erheblich tiefer gefärbt; die Membran tritt in der Regel viel stärker zutage. Der Kerninhalt erscheint etwas heller als die Membran. Bei einzelnen Kernen sieht man wohl auch, daß der Kerninhalt nicht homogen ist; aber von einer bestimmten Kernstruktur kann man nicht reden. Ein oder zwei Kernkörperchen sind in der Regel vorhanden. Die erwähnten vakuolenartigen Gebilde treten am Wandbild besser zutage, weil sich ihr Inhalt viel deutlicher gegen die Umgebung abhebt als im Flächenbild.

Auf die Formverschiedenheit der Kerne in den Venen wurde bereits aufmerksam gemacht.

In den Kapillaren haben die Endothelkerne dieselben Eigenschaften wie in den Arterien; vielfach aber sind hier die Kerne erheblich kleiner, wobei vor allem die Verkürzung in der Längsrichtung auffällt.

Im allgemeinen muß darauf hingewiesen werden, daß die Schwankungen, welche die Endothelkerne innerhalb der normalen Breite zeigen, in bezug auf die äußere Gestalt, die Größe, die Struktur, die Zahl der Kernkörperchen und die tinktoriellen Verhältnisse außerordentlich groß sind. Die meisten Verschiedenheiten sind hinsichtlich der Größe und Form und der Tiefe der Färbung zu beobachten. Der Charakter der Kerne bleibt jedoch immer derselbe.

Im normalen Zentralorgan des Erwachsenen erblickt man vom Zellkörper der Endothelkerne nichts. Es ist wohl in einzelnen Fällen bei schiefer Beleuchtung und sehr enger Blende möglich, sich davon zu überzeugen, daß die Umgebung des Kernes nicht homogen erscheint, aber eine deutliche Zeichnung läßt sich nicht erkennen. Dagegen sind manchmal im Wandbild des Kernes die Pole nicht abgerundet, sondern sie gehen beide oder nur der eine in einen langen Faden über, der in unmittelbarer Nähe des Kernes deutlich blau ist, aber im weiteren Verlaufe blässer wird. Es liegt nahe, anzunehmen, daß er der Ausdruck des im Wandbild getroffenen Protoplasmaleibes ist. Wenn man auch nicht den Zelleib umgrenzen kann, so ist doch in der Regel der in der Nähe des Kernes befindliche Tropfen deutlich wahrzunehmen; in solchen Fällen hat die Umgebung des Kerns einen Schimmer von Farbe, während der den Tropfen enthaltende Hohlraum neben dem Kern absolut ungefärbt ist und außerdem noch ein anderes Lichtbrechungsvermögen darbietet.

Das Sichtbarwerden des wabigen Zellenprotoplasmas ist dagegen bei progressiven und regressiven Veränderungen der Gefäßwände eine häufig wahrzunehmende Erscheinung.

Die Frage, inwieweit die Endothelzellen unter normalen Verhältnissen befähigt sind, Pigment in sich aufzunehmen, ist auf Grund unserer heutigen Kenntnisse nicht zu beantworten. Es ist zweifellos, daß unter pathologischen Umständen häufig gelbliche, grünliche Substanzteile in ihnen nachzuweisen sind.

Was die Untersuchung der Elemente der Muskelschicht erschwert, ist insbesondere der Umstand, daß die Kerne

der Muskelzellen in den Rindenarterien im Flächenbild sehr schwierig von den entsprechenden Endothelkernen zu unterscheiden sind; weder die Form noch die Gesamtfärbbarkeit noch die strukturellen Verhältnisse bieten genügende Anhaltspunkte für eine sichere Auseinanderhaltung. Selbst wenn man bei genauerer Betrachtung die Überzeugung gewinnt, daß Unterschiede bestehen, ist es gar nicht leicht, den Eindruck, den man bei dem Vergleich dieser beiden Zellarten erhält, auf bestimmte morphologische Tatsachen zurückzuführen. In Wahrheit ist man meist gezwungen, die beiden Zellenarten auf Grund ihres topographischen Verhaltens zu unterscheiden.

In bezug auf die Größe kann vielleicht für das Gros der Muskelkerne in der Rinde geltend gemacht werden, daß sie länger als die Endothelkerne sind; indes ist die Größe der Muskelkerne außerordentlich verschieden; mit dem abnehmenden Kaliber des Gefäßes werden sie zunächst kürzer und breiter. Was die Form anlangt, sind die Endothelzellen durchweg mehr spindelförmig, und die beiden Spitzen ihres Kernes laufen vielfach in feine Fäden aus. Es gibt indessen auch Muskelkerne, die nicht wie gewöhnlich abgerundete oder quer abgeschnittene Pole, sondern Spitzen zeigen, die in einen feinen Strich auslaufen.

In der Regel sind die Muskelkerne stäbchenförmig, oval oder wetzsteinförmig; aber es kommen auch vielfach Abweichungen von diesen Formen vor. Der ganze Kern kann leicht kommaförmig gekrümmt sein; in anderen Fällen wird die eine Spitze bedeutend schmäler, während der andere Pol fast durch eine gerade Linie abgeschnitten ist, oder der eine Pol ist dick mit abgerundetem Ende, während der andere entweder ein schlankes Stäbchen darstellt, das spitz ausläuft, oder häufiger einfach durch eine quere Kontur seinen Abschluß findet.

Bisweilen besteht der Kern aus zwei Teilen, die durch einen dünnen Faden zusammenhängen, eine Eigentümlichkeit, die man auch, aber seltener, bei den Endothelkernen finden kann. Solche Kerne haben eine ungemein große Ähnlichkeit mit den sogenannten Schwimmblasen der Fische. Nicht immer liegen die zwei Teile in einer Ebene, sondern der eine hat eine mehr oder weniger vollständige Drehung um seine Achse erlitten, und da der Hals dabei oft gänzlich verschwindet, stellt der Umriß eine anscheinend glatte Linie dar. Diese gewundenen Kerne stimmen sonst völlig mit den in einer Ebene liegenden geteilten Kernen überein. Auch eine Abschnürung in drei Teile kommt vor, wo-

bei entweder nur zwei oder alle drei Abschnitte gewunden sein können. Während man die fischblasenähnlichen Kerne ohne weiteres erkennt, lassen die gewundenen Kerne sich dadurch identifizieren, daß man mit der Mikrometerschraube durch Heben und Senken den Umriß des gewundenen Abschnittes verfolgt, der über das Niveau des nicht gewundenen Teiles hinüberragt.

Im Wandbild dagegen sind die Muskelkerne äußerst charakteristisch.

Sie bieten ein verschiedenes Aussehen dar, je nachdem sie quer oder schief getroffen sind. In beiden Fällen sind sie aber ringsum von ungefärbter Substanz umgeben, so daß eine Verwechselung mit anderen Kernen des Wandbildes nicht gut möglich ist. Außerdem ist die Kontur des den Kern umgebenden ungefärbten Raumes immer verhältnismäßig stark gefärbt.

Da, wo die Muskelzellkerne ganz quer getroffen sind, präsentieren sie sich als kleine, selten ganz runde, häufiger ovale und am häufigsten als elliptische, von beiden Seiten zusammengedrückte Ringe. Die Ränder sind außerordentlich dunkel, was sich aus der optischen Sachlage ohne weiteres ergibt, und umschließen ein helles Inneres ohne erkennbare Struktur; nur in einzelnen Fällen wird eine unbestimmte Andeutung einer solchen beobachtet. Wenn gerade das Kernkörperchen zufällig getroffen ist, sieht man in der Mitte des Ringes einen dunkleren Punkt. Gar nicht selten gelingt es durch Drehen der Mikrometerschraube, den Übergang des Kernquerschnittes in die Flächenansicht direkt zu verfolgen.

Bei den schief getroffenen Kernen ist die Figur unregelmäßig, und gewöhnlich scheint die eine Begrenzungslinie des Ringes viel dicker zu sein als die andere.

Die spärlichen Kerne der Adventitia lassen sich in Schnittpräparaten der Rinde am leichtesten da studieren, wo diese Haut sich von der übrigen Gefäßwand abgelöst hat, was ja bei der Härtung gar nicht selten vorkommt, oder an den Teilungsstellen der Gefäße.

Sie sind in der Regel kleiner als die entsprechenden Endothelkerne desselben Gefäßes und sind dunkler als letztere sowie auch dunkler als die Muskelkerne, doch können die Adventitialkerne ausnahmsweise auch hell sein. Die dunklen Kerne sind in der Regel kleiner, manchmal geschrumpft und unregelmäßig geformt. Die Adventitialkerne der Rindengefäße gelangen so gut wie nie im Flächenbild zur Beobachtung. Am deutlichsten treten

sie auf Längsschnitten zutage. Die Form ist hier länglich; entweder sind sie ganz schmal und an beiden Enden zugespitzt, oder sie erscheinen als mehr ovale Gebilde, wobei oftmals der eine Pol quer abgeschnitten, der andere abgerundet ist; häufig ist die Gestalt birnen- oder schuhsohlenförmig. Auch hier beobachtet man, daß die beiden Enden gelegentlich in einen dünnen Faden auslaufen, der direkt in die Wandlinie übergeht. Die Kernmembran ist verhältnismäßig dick. Im Kerninneren lassen sich hellere und dunklere Partien unterscheiden, ohne daß eine deutliche Struktur erkennbar ist. Das Kernkörperchen ist gewöhnlich in der Nähe des einen Pols gelegen; nicht selten kommen mehrere dunkle Pünktchen vor, die dem Rand entlang angeordnet oder im Inneren unregelmäßig verteilt sein können. Bisweilen ist der Zelleib teilweise sichtbar als ein grobmaschiges Netz an einem oder beiden Polen, mitunter mit gelblichem Pigment gefüllt; dieses findet sich häufiger bei älteren Individuen.

Vakuolen kommen, wie es scheint, auch unter normalen Verhältnissen hie und da vor.

Die früher besprochenen großen Adventitiakerne, die, von der Fläche gesehen, ganz wie Endothelien aussehen und gelegentlich selbst tropfenähnliche Bildungen zeigen können, bekommt man, wie schon erwähnt, in den kleinen Gefäßen der Hirnrinde nicht zu sehen.

Angeführte Arbeiten.

Alzheimer, Histologische Studien zur Differentialdiagnose der Paralyse. Histologische und histopathologische Arbeiten über die Hirnrinde. I. Bd. Jena 1904. S. 73.

Bonnet, Über den Bau der Arterienwand. Deutsche med. Wochenschrift 1896, S. 2.

Böhm und Davidoff, Lehrbuch der Histologie. 1895.

Degenkolb, Beiträge zur Pathologie der kleinen Hirngefäße; S. 714, Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie Bd. 59.

Eberth, Von den Blutgefäßen. Stricker's Handbuch der Lehre von den Geweben I, S. 191.

Grünstein, Über den Bau der größeren menschlichen Arterien in verschiedenen Altersstufen. Arch. f. mikroskop. Anatomie u. Entwicklungsgeschichte 1896.

Held, Hans, Über den Bau der Neuroglia etc. Leipzig 1903. S. 65 u. 102.

Henneberg, B., Ruhende und tätige Muskelzellen in der Arterienwand. Anat. Hefte 55, 1901.
Heubner, Die luetischen Erkrankungen der Hirnarterien. Leipzig 1874.
Klein, Grundzüge der Histologie. Leipzig 1890.
Kure, Über die Beziehungen der Glia zu den Gefäßen. Neurologia, 1902. Tokio.
Langhans, Beiträge zur normalen und pathologischen Anatomie der Arterien. Virchow's Arch., 36. Bd. 1866.
Obersteiner, Beiträge zur pathologischen Anatomie der Gehirngefäße. Wiener mediz. Jahrbücher 1877. — Anleitung beim Studium des Baues der nervösen Zentralorgane. 1901.
Ranvier, Leçons sur l'histologie du système nerveux. 1878.
Robertson, Ford, A Textbook of Pathology in Relation to Mental Diseases. Edinburgh 1900.
Schiefferdecker, Das Mikroskop. Braunschweig 1889. — Gewebelehre I, 1891, S. 275. — Bau der Wandung der Blutgefäße. Sitzungsberichte der Niederrheinischen Gesellschaft für Natur- und Heilkunde zu Bonn 1896.
Szygmonowicz, Lehrbuch der Histologie. Würzburg 1901.
Toldt, Lehrbuch der Gewebelehre 1888.
Triepel, Das elastische Gewebe in der Wand der Arterien der Schädelhöhle. Anatomische Hefte 1896, VII.

Tafelerklärung.

Tafel XIV.

Fig. 1. Endothelzellen, durch Silberimprägnation dargestellt.

Fig. 2. Elastische Membran. Zupfpräparat. Oben sitzen einige Quermuskelfasern an. Man sieht die Längsstreifen und die Trabekeln. Die Pünktchen sind die „Fenestrae".

Fig. 3. Elastische Membran. Zupfpräparat. Weigertsche Methode zur Darstellung elastischer Fasern. a zeigt die trabekuläre Anordnung von feinen Längsstreifen. Bei b verschiedene Formen von „Körperchen".

Fig. 4. Elastische Membran, mit 2%iger Osmiumsäure behandelt. Querstreifen und „Körperchen".

Fig. 5. Halb schematische Darstellung der elastischen Membran. Nach einem Zupfpräparate, mit Hämatoxylin gefärbt und mit Silberlösung imprägniert. Die abgebildete Membran ist nicht als eine ebene Fläche gedacht; die als Leisten bezeichneten Partien hat man als Vertiefungen im Verhältnis zu den zwischen den Leisten gelegenen Stellen sich vorzustellen.

Fig. 6. Das Verhältnis der Leisten der elastischen Membran zu den unterhalb derselben liegenden Quermuskelzellen. Zupfpräparat.

Étude histologique des foyers de nécrose de l'écorce cérébrale.

Par Albert Devaux, Paris.

Avec Planches XV, XVI, XVII.

Dans l'examen de foyers cérébraux que nous fournit la clinique, l'histologiste n'a ordinairement l'occasion de constater que des processus terminaux ou les toutes premières périodes de la lésion; en d'autres termes il n'assiste qu'à la fin d'une réaction, ou, au contraire, il ne voit que les désordres primitifs avant que le tissu ambiant n'ait commencé à réagir.

D'autre part, les cellules nerveuses présentent des aspects extrêmement difficiles à identifier si l'on n'a pas assisté à toute la série de transformations par lesquelles elles ont passé depuis l'action directe du processus destructeur jusqu'au moment où elles sont complètement éliminées: ce sont ces différentes formes de modifications cellulaires que nous nous sommes attachés à étudier ici, insistant moins sur les altérations vasculaires et la réaction mésodermique qui accompagnent toute lésion cérébrale. Pour réaliser un foyer aseptique, nous avons eu recours à un moyen fort simple qui consiste à introduire dans l'écorce cérébrale de lapins une fine aiguille chauffée au rouge.

Au point de vue de la technique histologique, nous avons employé comme liquides fixateurs, l'alcool à 96°, le sublimé, le formol en solution à 10% et le liquide de Müller. Nous ne saurions trop insister sur les avantages que présentent les deux premiers, l'alcool surtout. Lorsqu'on a soin de se servir d'alcool éthylique à 96°, de le changer fréquemment dans les premiers jours, on obtient des fixations parfaites. Tout au plus pourrait-on dire que le sublimé permet de mieux apprécier les figures de karyokinèse. Nous n'avons jamais remarqué ces rétractations que différents auteurs ont signalées, et à notre avis, l'alcool est, pour le système nerveux central, le fixateur par excellence au point de vue cytologique. Le formol, dont l'usage est si répandu aujourd'hui, ne nous a servi que pour l'examen

des leucocytes; il produit, en effet, des déformations cellulaires intenses, et modifie complètement l'aspect du protoplasma en rétractant la cellule nerveuse. Nous avons dû de même renoncer à l'emploi de l'acide osmique; comme Nissl l'a déjà démontré, cet agent pénètre très difficilement dans les centres nerveux. On peut, cependant, avoir de bonnes fixations, en réduisant la dose d'acide osmique contenue dans les différents liquides en usage, mais encore, les résultats ne sont pas constants.

La coloration, qui de beaucoup nous a donné les plus belles images, est la méthode de Nissl au méthylèneblau; avec aucun autre procédé, on ne retrouve la netteté qui s'affirme même dans les détails les plus délicats. Il nous a fallu cependant avoir recours à d'autres couleurs d'aniline pour les pièces incluses, à la celloidine, sans laquelle les parties nécrosées sautaient à la coupe. La thionine, la toluidine et surtout le krésyl violet en solution aqueuse saturée, employé selon la technique indiquée par Nissl (chauffage jusqu'à dégagement des premières bulles, décoloration dans l'alcool aniliné à 10%, montage à la colophane après passage à l'huile de cajeput et à la benzine) nous fut d'un précieux secours; mais nous insistons à nouveau sur la supériorité de la méthode de Nissl qui donne toujours d'une façon régulière, quand on suit minutieusement la technique, les préparations les plus claires et les plus lisibles. Pour compléter l'étude des vaisseaux, nous avons employé la coloration de van Gieson et la solution de résorcine-fuchsine de Weigert, enfin le triacide selon la méthode de Morel-Dalous pour les granulations leucocytaires.

Six heures.

Sur toutes les préparations provenant d'un animal tué six heures après l'intervention, la blessure se présente toujours avec le même aspect: Comme le montre la figure 1, il existe deux zones bien tranchées; l'une médiane de coloration un peu plus foncée, présentant, au centre, un espace vide conique à bords irréguliers, dû au passage de l'aiguille, et une deuxième zone caractérisée par sa teinte bleu-violacé plus claire, séparée de la précédente par un sillon irrégulier, déchiqueté, aboutissant insensiblement dans le tissu sain.

Cette division en deux zones apparaît encore d'une façon plus précise sur les préparations à l'hématoxyline au fer, où le sillon de séparation est marqué par un ton noir foncé.

Nous appellerons la zone centrale zone de nécrose et la zone périphérique zone de réparation. C'est de cette dernière, en effet, que partira la réaction réparatrice, tandis que la première ne comprend que des éléments morts, incapables de se régénérer, et destinés à disparaître. Quant à la pie-mère interrompue au niveau du sillon de séparation, elle présente deux extrémités très épaissies et infiltrées de noyaux abondants.

Déjà, au faible grossissement en dehors de la coloration, ces deux zones sont très reconnaissables par l'aspect que présentent les éléments cellulaires. Dans la partie centrale, serrés les uns contre les autres, ils ont perdu tout ordonnancement, et leur forme ne rappelle en rien celle de cellules nerveuses ou névrogliques: c'est un amas de noyaux plus ou moins teintés, entremêlés de points plus petits qu'il est complètement impossible d'identifier.

Dans la zone de réparation, au contraire, bien que sur les limites extrêmes les formes soient les mêmes que dans la zone de nécrose, les cellules revêtent un aspect plus normal. Tout en montrant leurs altérations, les prolongements, les noyaux, la forme du corps cellulaire permettent de les différencier les unes des autres.

Zone de nécrose.

Dans la zone de nécrose, on peut dire que toutes les cellules nerveuses sont atteintes.

Ce sont les différents modes de nécrose que nous avons eu à constater.

Ils se présentent, en général, sous deux formes: ou bien l'élément nerveux est encore facilement reconnaissable, ou bien ce ne sont que des détails de structure, aspect du nucléole, des corpuscules polaires qui permettent de diagnostiquer la nature nerveuse.

Ce dernier groupe est surtout caractérisé par des formes allongées, à extrémités pointues, dont l'ensemble rappelle assez bien un fuseau (fig. 3, planche XVI). Peu colorées par le méthylèneblau, la thionine ou la toluidine, elles sont beaucoup plus nettes avec le krésyl violet. Abondantes auprès de la trace de l'aiguille où elles sont rangées parallèlement les unes aux autres, elles se retrouvent sur toute la zone de nécrose. Tantôt ce sont des éléments très fins, à contours plus ou moins réguliers, tantôt gardant leur grand axe longitudinal, ils sont moins étroits.

Les limites, facilement appréciables, sont dessinées par une ligne plus foncée, due à une série de granulations extrêmement fines, colorées en rouge sombre. Sur le fond, rouge également, mais se détachant bien de la bordure de granulations, apparaît, dans de bonnes conditions d'éclairage, une fine poussière très ténue: les grains de cette poussière sont répartis régulièrement sur toute la surface de l'élément, formant quelquefois des lignes symétriques; tranchant sur cette fine poussière, se remarquent un ou plusieurs gros points plus foncés, restes du nucléole.

La forme de ce dernier apparaît plus nettement dans une autre variété d'éléments formée par des cellules moins étroites, moins ratatinées dont le fond, plus transparent, est quelquefois à peine coloré en lilas clair par le krésyl violet. Le nucléole est alors rosé, limité par deux corpuscules polaires très caractéristiques en forme de demi-lune, réunis souvent l'un à l'autre par une ligne plus foncée. Dans la majorité des éléments, l'ensemble du nucléole et de ses corpuscules polaires est contenu dans un halo.

Que ces formes d'éléments lancéolés soient des restes de cellules nerveuses, c'est ce que nous prouve d'une façon indubitable l'aspect du nucléole et de ses corpuscules. Ce sont là des points de repère de première importance et d'autant plus précieux, qu'ils ne subissent de modifications de forme et de rapport que très tardivement.

D'autre part, il s'agit simplement de restes du noyau; le protoplasma n'entre pour rien dans la constitution de ces figures; d'autres éléments sont entourés d'une légère zone rosée qui donne à l'ensemble l'aspect d'une cellule nerveuse complète (fig. 4); toutefois, il s'agit ici de noyaux moins pointus, plus arrondis, quelquefois même complètement sphéroïdes, dont la structure ne diffère en rien de celle de forme lancéolée.

Il est impossible de dire comment ce protoplasma est constitué; on ne voit qu'une masse homogène, peu colorée, séparée du noyau par un espace plus clair.

Par contre, la structure du corps cellulaire devient plus compliquée à mesure qu'on se rapproche de la partie externe de la zone de nécrose. Ici, en général, les noyaux sont arrondis, sphéroïdes et très foncés, possédant toujours un nucléole surmonté de ses corpuscules polaires, une limite formée par des granulations de grosseur et de grandeur variables, et la fine poussière que nous avons déjà mentionnée. Les contours protoplasmiques sont beaucoup moins réguliers que nor-

malement, les prolongements surtout faciles à suivre quelquefois très loin sont contournés et anguleux. Dans beaucoup de cas, à côté d'une partie de cellule nettement limitée (fig. 34 et 33) où se rencontrent encore par places des masses intensément colorées, le bord opposé, festonné, à peine visible, fait un contraste frappant. A l'intérieur du corps cellulaire se remarquent de petites lacunes de grandeurs différentes, le plus souvent arrondies, quelquefois ovalaires; leurs bords, taillés à pic du côté de la lumière de l'orifice, s'en vont en dégradant du côté opposé, et l'orifice est bordé d'une ligne beaucoup plus intensément colorée de laquelle partent quelquefois vers la périphérie d'autres lignes courtes et pointues; l'ensemble de la figure rappelle assez bien une couronne d'épines. Très visibles dans la majorité des cas, ces lacunes ressortent mieux, lorsqu'il reste dans le corps cellulaire encore quelque trace de substance colorable; dans le cas contraire, il faut un examen attentif pour distinguer, dans cette masse granuleuse, faiblement teintée, ces petits trous voisins les uns des autres.

Cette modification protoplasmique peut être confondue avec la lésion décrite par Nissl sous le nom de Zerfallprodukt qui s'observe également dans les altérations graves de la cellule. Elle en diffère cependant par ce fait que dans les Zerfallprodukten de Nissl, il s'agit de véritables anneaux libres, séparés les uns des autres, tandis qu'ici ce sont des trous creusés dans la masse protoplasmique encore perceptible.

Cet aspect lacunaire du protoplasma se retrouve sur presque toutes les cellules nerveuses de la zone de nécrobiose.

Il nous faut encore signaler l'aspect que prennent certains éléments avec la coloration au bleu de méthylène (fig. 5, 6, 7, 8). Le noyau, toujours arrondi, est limité par une ligne un peu plus colorée. Le contenu nucléaire se colore quelquefois en bleu homogène intense sur lequel se détachent le nucléole plus ou moins régulier d'un bleu plus sombre et d'autres masses de forme irrégulière, assez volumineuses et toujours très colorées. D'autres de ces formes sont beaucoup plus claires; dans un halo central se retrouve le nucléole limité par une ligne un peu plus foncée, extrêmement ténue qui réunit les deux corpuscules polaires. Enfin, très souvent, coupant transversalement l'élément, se voit une ligne plus foncée, reste du pli normal de ces éléments.

Les formes que nous venons de décrire sont les plus fré-

quentes dans la zone de nécrobiose. A côté d'elles, il existe d'autres figures plus rares d'un aspect très particulier, sur le diagnostic desquelles on peut souvent hésiter (fig. 9). Ce sont des amas de grains de grosseur variable, colorés en bleu vert par le méthylèneblau, et en rouge violacé par le krésyl violet. Disséminés sans ordre dans la majorité des cas, ils sont plus ou moins écartés les uns des autres. Dans l'exemple que nous avons dessiné (fig. 9), ces granulations se rassemblent à une extrémité, en un faisceau compact rappelant beaucoup par sa forme un prolongement de cellules nerveuses; la silhouette d'un élément nerveux devient beaucoup plus claire, si l'on regarde avec attention la mince limite dessinée par une ligne perceptible seulement avec un petit diaphragme. Cette dégénérescence ponctuée de la cellule est rare sous une forme aussi nette; il manque souvent cet arrangement caractéristique.

Le plus fréquemment, on ne retrouve qu'un amas irrégulier de quelques grains rouges ou bleu-vert, et il est alors impossible de dire s'il s'agit de restes de cellules nerveuses, d'un noyau de névroglie ou d'un leucocyte.

Je dois dire qu'à la période de six heures cet aspect est assez rare par opposition aux périodes suivantes. Nous avons rapporté encore un autre exemple de la même dégénération (fig. 10) où la présence d'un nucléole très caractéristique quant à sa forme et à sa grosseur, nous permet d'affirmer sans hésitation qu'il s'agit ici d'une cellule nerveuse.

Les cellules névrogliques ont subi également des modifications très importantes. Elles se présentent sous plusieurs aspects dont certains sont d'un diagnostic très difficile, et peuvent prêter à la confusion avec des formes leucocytaires. En général, elles sont beaucoup plus colorées que les éléments nerveux.

Un grand nombre de noyaux névrogliques sont représentés par des formes arrondies, dont les bords, intensément colorés, entourent quelques granulations noires de chromatine (fig. 11). Presque régulièrement, il existe autour de ces noyaux, colorés en bleu intense par le méthylèneblau, une partie claire qui devient évidente, avec un petit diaphragme. D'autres éléments plus volumineux, un peu plus allongés, présentent une structure plus nette: à l'intérieur d'une membrane très visible, limitant la substance nucléaire verdâtre ou rouge carminé, sont contenues des granulations chromatiques de grandeur et de grosseur variables.

Dans la région de la substance blanche comprise dans la zone de nécrose, il existe d'autres aspects; un peu plus gros que les éléments de la substance grise, leur forme est irrégulière, quelquefois même ils sont anguleux ou à contours sinueux. Leur structure, identique dans ses grandes lignes, subit des modifications en rapport avec le degré d'altération. Tantôt, sur un fond rougeâtre, limité par une membrane colorée en bleu-violet foncé, et constituée par une série de grains allongés, se trouve un assez grand nombre de granulations sombres disséminées sans ordre spécial, quelques-unes, plus volumineuses, sont entourées d'un halo. D'autres fois, l'élément est plus clair, la série de granulations externes n'est plus réunie par une ligne foncée, et la limite est indiquée par des masses plus ou moins volumineuses, de forme extrêmement irrégulière, en demi-lunes, en haltères (fig. 12). La partie centrale est formée de granulations également dissemblables, et de coloration variant du rouge foncé au violet clair. Nous avons reproduit (fig. 13) trois de ces éléments contigus l'un à l'autre, et qui représentent les trois stades par lesquels passe cette dégénération. Bien que ces formes se rencontrent de préférence dans la substance blanche, elles existent néanmoins dans l'écorce, et l'on trouve là des cellules représentées seulement par des masses plus ou moins régulières, réunies quelquefois entre elles par des filaments extrêmement fins.

Les éléments vasculaires de cette zone semblent avoir mieux résisté au processus destructeur. La lumière des vaisseaux est dilatée, encombrée de globules rouges et de leucocytes; les parois sont relativement bien conservées. La forme des noyaux endothéliaux s'est maintenue, seule la structure en est modifiée; ils apparaissent comme des plaques demi-cylindriques, opaques (fig. 14), bordées d'une lisière plus foncée, percées de nombreux orifices à côté les uns des autres; on ne saurait mieux les comparer qu'à une passoire. Aucun de ces noyaux n'est accompagné de protoplasma. La couche élastique des vaisseaux est remarquablement intacte, et avec la méthode élective de Weigert, les lamelles ne paraissent pas modifiées; tout au plus pourrait-on dire qu'elles sont peut-être un peu gonflées.

A côté des hématies restées dans les vaisseaux, il en est un grand nombre répandues dans le tissu, enlacées dans un réseau fibrineux. Il existe également quelques leucocytes, mais presque tous n'ont pas quitté encore les canaux vasculaires. Nous

aurons occasion d'étudier plus à fond ces éléments lorsque la diapédèse sera plus active.

Zone de réparation.

Cette deuxième zone, qui se confond insensiblement avec le tissu sain, renferme des cellules nerveuses en grande partie altérées; les lésions sont des plus disparates, et se prêtent mal à une description d'ensemble. Pour être complet et donner une idée exacte de cette diversité, il faudrait décrire chaque cellule l'une après l'autre. De plus, il est un fait extrêmement frappant, c'est que certaines d'entre elles sont très bien conservées; souvent entre deux cellules complètement modifiées, se trouve une cellule nerveuse tout à fait normale. C'est là un phénomène très fréquent, et sur lequel on ne saurait trop insister. Nissl a déjà appelé l'attention sur ce point, notamment dans l'étude des modifications cellulaires après diverses intoxications.

Dans la partie directement en rapport avec le sillon de séparation, on retrouve les mêmes altérations que dans la zone de nécrose. Ce sont les mêmes noyaux homogènes saupoudrés de poussières; c'est le même protoplasma irrégulier de forme, à limites plus ou moins bien arrêtées, creusé de ces vacuoles que nous avons déjà mentionnées.

En s'éloignant du côté du tissu sain, le protoplasma devient plus net, et les prolongements protoplasmiques sont visibles sur une très grande étendue. Loin d'avoir une direction rectiligne, ils sont très irrégulièrement contournés. Toujours clairs, ils sont constitués par une matière légèrement colorée, sur laquelle on peut voir des lacunes alternant avec des granulations plus foncées. Dans une partie encore plus externe, les noyaux gardant toujours le même aspect, le protoplasma s'affirme davantage; il devient plus homogène, et, point important, apparaissent, sur les bords de la cellule, des masses très colorées, irrégulières, empiétant souvent sur le corps cellulaire: nous voulons parler de la lésion décrite par Nissl comme incrustation du réseau Golgi (fig. 15 et 16).

Cette altération est caractérisée par ce fait que le réseau péricellulaire, qui normalement demande pour être mis en évidence une méthode spéciale, apparaît, avec la méthode de Nissl, gonflé, augmenté de volume et fortement teinté. Ces incrustations se présentent sous des aspects variés et se greffent sur des cellules déjà modifiées de façons les plus diverses.

Autour des prolongements, ce sont ordinairement des granulations sphériques; sur le corps cellulaire, il y a plusieurs formes: tantôt c'est un réseau à mailles extrêmement irrégulières, toujours très coloré, contrastant, par sa teinte bleu-noir, avec le reste du protoplasma; tantôt, lorsque la coupe a séparé la cellule en deux moitiés, il n'y a plus que sur le côté de l'élément des amas plus ou moins gros, toujours intensément colorés. Parfois, ce n'est qu'un mince filet irrégulier, recroquevillé, bordant l'élément et envoyant des prolongements dans le tissu ambiant.

Qu'il s'agisse là de modifications d'une substance péricellulaire, c'est ce qui apparaît très clairement sur des cellules très ratatinées (fixation par le formol), qui semblent emprisonnées dans une cage formée par des masses rubannées bleu foncé.

La structure intime de ces incrustations semble formée de l'agglomération de grumeaux ordonnancés de façon variable, selon qu'il s'agit de lignes sillonnant la surface de la cellule ou d'amas latéraux. Cette altération se retrouve sur toutes les préparations, dans une région voisine de la zone de nécrose, c'est-à-dire là où les cellules sont profondément altérées.

Entremêlées à ces éléments, des cellules extrêmement foncées attirent l'attention (nous avons représenté une de ces formes fig. 17). Le corps protoplasmique bien délimité, bordé sur son côté et un peu sur sa base de débris du réseau de Golgi, est irrégulier, rétréci, anguleux et ratatiné. Les prolongements protoplasmiques sont visibles sur une très grande distance, contournés et moins colorés. Le noyau situé vers la base a une forme irrégulièrement polyédrique, à angles très aigus, et son extrémité supérieure est très pointue; de coloration opaque bleu tirant sur le vert, on ne peut y distinguer aucune membrane d'enveloppe. L'homogénéité nucléaire n'est pas complète; si l'on examine avec soin, on distingue des endroits plus clairs. Le nucléole augmenté de volume, est surmonté de ses deux corpuscules polaires, et, en son milieu, on distingue encore un tout petit point brillant, reste de la vacuole intranucléolaire. Le corps protoplasmique est formé par une substance colorée sur laquelle se détache un réseau plus foncé, irrégulier, dont les mailles sont dessinées par une série de petits points très ténus. Pas de trace de voies fibrillaires, et en aucun endroit de traces de la substance colorable.

Cette altération cellulaire, qui se retrouve sur un assez grand

nombre d'éléments, a beaucoup d'analogie avec la chronische Erkrankung de Nissl, mais il en diffère par ce fait qu'ici le corps protoplasmique est complètement homogène, il n'y a aucune trace de voies fibrilaires, ce qui ordinairement existe dans la chronische Erkrankung.

Presque dans le voisinage de cette cellule, se trouve l'élément dessiné fig. 16 qui, sous un aspect tout opposé au précédent, représente également un mode d'altération très grave de la cellule. Irrégulièrement conique, la limite supérieure est indiquée très clairement, tandis que vers la base, au contraire, il n'y a que quelques granulations à peine teintées qui isolent le corps cellulaire du tissu environnant. Le noyau volumineux possède un membrane d'enveloppe festonnée et renferme une masse bleu-clair contenant un nucléole un peu plus clair. Le protoplasma est formé par une substance homogène, colorée, contenant de nombreuses vacuoles, à bords mal définis, visibles au travers des ramifications du réseau de Golgi incrusté. Les prolongements ne sont pas perceptibles, à l'exception d'un seul qui est formé de granulations très fines.

Il existe aussi des cellules dont les différentes parties constitutives ont conservé leurs rapports réciproques, tout en ayant subi des modifications très marquées. La figure 18 représente deux éléments altérés à peu près de la même façon; une partie intensément colorée forme la limite dans sa partie inférieure, par opposition au bord supérieur qui, lui, est à peine visible. Le noyau, bordé par une membrane irrégulière et envoyant de petits prolongements vers les parties externes, est rejeté sur la périphérie. Son contenu se divise en deux portions: une partie claire périphérique entourant une masse centrale teintée en rose contenant le nucléole. Ce dernier, facilement reconnaissable sur la cellule inférieure, est moins bien caractérisé dans la cellule supérieure et semble s'être effrité en plusieurs grumeaux. Le protoplasma est creusé de grosses vacuoles claires dont les bords irréguliers sont formés par des lignes festonnées, dessinées par de très fines granulations situées les unes à côté des autres, et leur ensemble donne au protoplasma un aspect de fine dentelle. Ces larges vacuoles se distinguent des premières, que nous avons décrites dans la zone de nécrose, par leur grandeur, la forme irrégulière de leurs bords et l'absence de ces limites précises si nettement accusées dans les premières.

D'autres éléments n'ont guère que le noyau de modifié, le

protoplasma a gardé sa structure presque normale. Le noyau est augmenté de volume, la membrane nucléaire très visible est plissée et envoie des expansions dans le protoplasma; le nucléole est lui-même augmenté de volume, rejeté à la périphérie, et contenu dans une masse grenue, colorée en bleu-vert. Il s'agit là, croyons-nous, d'altérations graves de la cellule; nous verrons, en effet, dans les stades ultérieurs, des formes rappelant beaucoup celles-ci, dans lesquelles l'élément est presque complètement détruit.

Les différentes formes que nous venons de décrire répondent à plusieurs types de cellules pathologiques que nous avons rencontrés dans cette zone. Toutefois, il existe certaines figures où l'aspect cellulaire est complètement bouleversé et où les différentes parties constitutives sont si modifiées qu'il est impossible de les reconnaître. Un des exemples les plus curieux nous est fourni par la cellule que nous avons représentée fig. 19. Il existe deux parties bien différentes: l'une claire, rosée représentant le corps cellulaire, et l'autre rouge intense violacé, sur la nature de laquelle il est impossible de se prononcer. Elle est constituée par une masse homogène colorée intensivement et percée d'orifices taillés à l'emporte-pièce, plus ou moins arrondis. Des bords supérieurs et inférieurs partent des ramifications qui vont s'étendre sur la partie rosée et y dessiner un réseau dont quelques mailles seulement sont fortement colorées, les autres, beaucoup plus pâles, sont à peine visibles. La présence des restes de prolongements protoplasmiques au-dessus et au-dessous de la partie foncée, permet d'affirmer la nature nerveuse de la masse rosée; mais, aux dépens de quoi la deuxième partie est-elle formée? Est-ce le noyau qui, sorti de la cellule, a étalé et repoussé une incrustation du réseau de Golgi? Est-ce simplement une forme de cette dernière altération ou s'agit-il d'une modification encore non décrite de la grau?

A côté des petits noyaux foncés intensément colorés, se rencontrent, dans cette région, deux autres aspects d'éléments névrogliques représentés par des noyaux plus volumineux, plus clairs, limités par une membrane très nette et renfermant de nombreux grains de chromatine (fig. 20). Autour du noyau, se trouve toujours une certaine quantité de protoplasma peu coloré et irrégulier. Ces deux formes, qui représentent des altérations regressives, contrastent avec d'autres très gros noyaux pâles, riches en chromatine, dont les différents grains sont réunis par

de fins filaments (fig. 21). La grande majorité de ces éléments possèdent très peu de protoplasma; ils sont répartis d'une façon irrégulière, plus abondants là où les cellules nerveuses sont moins atteintes. Ces formes, qui correspondent aux périodes tout initiales de prolifération, sont quelquefois anguleuses et contournées; très probablement cette modification de forme est le produit de la fixation; elle ne se retrouve pas avec tous les liquides fixateurs, et avec le sublimé, en particulier, elles sont très rares.

Les vaisseaux de cette zone ne présentent encore aucun changement.

Douze heures.

Dans les préparations provenant d'un animal tué douze heures après l'opération, on retrouve exactement les deux zones de nécrose et de réparation; l'aspect diffère peu de celui que nous avons décrit précédemment.

Au fort grossissement, on constate également les mêmes modifications. Toutefois, les vaisseaux, qui jusqu'ici étaient restés inactifs, commencent à changer d'aspect et leurs éléments à proliférer.

Zone de nécrose.

Le point le plus saillant est l'affluence énorme de leucocytes contenus dans les vaisseaux et diapédésés dans le tissu voisin, sans jamais dépasser cependant les environs immédiats du vaisseau. Presque tous ces éléments à noyau polymorphe contiennent des granulations fines, espacées dans le corps cellulaire, vivement colorées par l'éosine, et paraissant rouge écarlate avec le triacide. Avec le bleu de méthylène ou l'hématoxyline au fer, elles sont bleu foncé. D'après leurs réactions colorantes, il semble donc bien qu'il s'agisse de ces leucocytes à granulations amphophiles qui, chez le lapin et le cobaye, remplissent le même rôle que les neutrophiles chez l'homme. On retrouve aussi de nombreuses mastzellen; quelques lymphocytes et leucocytes mononucléaires de moyenne grosseur; ceux-ci sont quelquefois difficiles à différencier des noyaux de névroglie. Cependant ces derniers sont plus homogènes, plus foncés, par opposition aux leucocytes qui gardent une coloration plus claire tirant un peu sur le vert.

Les modifications des cellules nerveuses sont peu différentes de celles que nous avons décrites six heures après l'intervention.

Les noyaux se présentent toujours avec la même forme: allongés le long du trajet de l'aiguille, arrondis et homogènes à mesure qu'on s'en écarte. Par contre, les restes de protoplasma sont beaucoup moins visibles, leur aptitude colorante étant fortement diminuée.

Il existe également un certain nombre de noyaux nerveux ronds, homogènes, sans protoplasma environnant, auprès desquels se trouvent de petites masses sphéroïdes, opaques, de grosseur variable, toujours intensément colorées. Il s'agit là de restes protoplasmiques qui prennent cet aspect avant de disparaître. Nous aurons l'occasion dans les stades ultérieurs de retrouver fréquemment ces formes avec tous les échelons intermédiaires.

Les cellules névrogliques n'ont pas subi grande modification.

Dans les vaisseaux, toujours très dilatés, les éléments endothéliaux commencent à proliférer; à l'extrémité de chaque noyau, se dessine une petite houpette protoplasmique; certes, cette prolifération est encore très peu active; mais elle indique cependant que dans ce tissu nécrosé, tous les éléments n'ont pas perdu leur vitalité.

Zone de réparation.

Il n'y a que peu de changement également dans la zone de réparation: on retrouve les mêmes formes d'incrustations du réseau de Golgi, des noyaux sombres et homogènes ainsi que de gros noyaux pâles et irréguliers.

Nous avons cependant rencontré une forme nouvelle caractérisée par l'excentricité du noyau et son gonflement. Contenus dans un protoplasma qui parfois est bien conservé, mais qui peut cependant présenter de ces grosses lacunes sans bords bien affirmés, ces noyaux sont clairs; beaucoup d'entre eux sont réguliers, d'autres sont monins sphériques, et la membrane nucléaire est plissée à quelques endroits. Ces figures sont assez fréquentes à cette période.

Les corps sphériques provenant de la désintégration protoplasmique sont aussi beaucoup plus fréquents. La figure 22 représente un de ces éléments où, à part un reste de protoplasma accolé au noyau et possédant les petites lacunes à bords nets, le restant du corps cellulaire est formé uniquement par ces masses homogènes, intensément colorées, affectant des formes

très variables. Quelquefois elles sont plus petites et accouplées par paires, ainsi que le montre la figure 23, où se trouvent aussi d'autres grains dont le centre est percé d'un orifice.

En ce qui concerne les cellules névrogliques, il n'y a de nouveau que l'apparition de protoplasma autour des gros noyaux clairs.

La même prolifération des éléments vasculaires se retrouve ici. Les modifications ne se cantonnent pas aux vaisseaux de la zone de réparation elle-même, elles se retrouvent sans exception sur tous les vaisseaux de l'écorce. Il semble que tout ce qui est d'origine mésodermique prolifère. Les noyaux endothéliaux deviennent plus volumineux, le protoplasma est visible et, avec le bleu de méthylène, montre sa forme réticulaire; enfin il existe de nombreuses figures de karyokinèse au premier stade (fig. 24). Sur les cellules en kinèse, il est souvent impossible de dire s'il s'agit d'une cellule endothéliale ou adventitielle; et quel rôle il convient d'attribuer à l'un ou à l'autre de ces éléments dans les toutes premières phases de la formation des néocapillaires. De même sur les petits vaisseaux, il existe, contigus à la paroi, de gros noyaux (fig. 25), limités par une membrane nette et précise, peu riche en chromatine et dont les extrémités sont coiffées d'un fin bouquet de filaments protoplasmiques. Ils sont toujours appliqués le long de la paroi vasculaire, quelquefois d'une façon si intime qu'il est difficile de dire si véritablement ils sont hors du vaisseau ou à son intérieur.

Il y a tout lieu de croire qu'il s'agit là de cellules adventitielles proliférées, mais, nous le répétons, dans bien des cas, le diagnostic est très difficile, et la confusion avec des noyaux névrogliques est extrêmement facile.

Vingt-quatre heures.

Zone de nécrose.

Tandis que dans les deux périodes précédentes, nous n'avions à faire qu'à des éléments dont les altérations relevaient directement de l'agent destructeur, nous assistons, après une période de vingt-quatre heures, aux débuts de la véritable réaction mésodermique. D'autre part, les éléments du tissu nécrosé pâlissent, subissent des modifications en rapport avec la fonte qui précède leur disparition, c'est là une nouvelle difficulté, car la forme qu'ils affectent dans certains cas ressemble à des figures

dessinées par les éléments en prolifération; la différentiation est très difficile; d'autres fois même, on ne peut que poser une série de possibilités sans arriver à une solution indiscutable.

La figure 36, planche XVII, montre l'aspect sous lequel se présente cette portion de tissu[1]). La partie centrale qui correspond à l'endroit où porta la blessure est formée par une agglomération de leucocytes polynucléaires entremêlés de filaments plus fins, restes de membrane élastique d'un vaisseau; puis, tout autour, se voit la zone de réparation, plus pâle, se terminant insensiblement dans le tissu sain. Enfin la pie-mère épaissie et infiltrée, recouvre l'ensemble de ces différentes portions; ses cellules fixes sont très modifiées, et il est difficile de se faire une idée exacte de leur nature. Nous ne savons en effet que peu de chose des différents éléments constitutifs des membranes cérébrales, et des formes qu'ils affectent en pathologie; c'est là une étude complète à faire, qui donnerait la clef de beaucoup de figures microscopiques, difficiles ou même impossibles à élucider à l'heure actuelle.

Dans nos préparations, la membrane pie-mérienne se montre séparée en plusieurs feuillets entre lesquels sont accumulés des hématies et des leucocytes polynucléaires amphophiles, mélangés à des lymphocytes et à quelques Plasmazellen. Ces éléments entremêlés d'autres figures à noyau clair sont petits, pauvres en chromatine, entourés d'un corps cellulaire irrégulier renfermant un réseau plus ou moins grossier. Ces formes sont assez difficiles à différencier des leucocytes en dégénération, ou de certains mononucléairees, dont le protoplasma prend un aspect vacuolaire rappelant assez le treillis que possèdent les éléments précédents. Très probablement, il s'agit de cellules pie-mériennes modifiées; mais c'est une pure supposition que nous ne sommes pas en état de prouver.

Les leucocytes contenus dans le tissu nerveux même, commencent à dégénérer; le protoplasma, creusé de nombreuses vacuoles, est plus difficile à constater, les granulations sont beaucoup plus abondantes, le noyau se colore d'une façon compacte, sa forme se modifie: tantôt en masses allongées, tantôt en corpuscules s'effritant (fig. 35). Cette dégénération des éléments leucocytaires est surtout appréciable lorsqu'ils sont agglomérés en amas. Dans la couche superficielle, certains leuco-

[1]) Cette préparation provient d'une pièce fixée au formol, ce qui explique l'aspect contourné des différentes cellules nerveuses.

cytes possèdent un noyau un peu plus pâle contenu dans un protoplasma semi-granuleux, semi-réticulé, difficile à différencier de certaines cellules nerveuses modifiées ou de Gitterzellen.

D'une façon générale, les éléments nerveux se colorent beaucoup moins. Les noyaux arrondis, qui, dans la première période, étaient presque toujours entourés de restes protoplasmiques, sont ici nus; à peine distingue-t-on sur quelques-uns une légère ombre, vestige du corps cellulaire. Beaucoup de ces noyaux sont très pâles, mais le nucléole et ses corpuscules polaires restent facilement appréciables dans leur forme, et dans leurs rapports réciproques. Quelquefois, cependant, ils affectent des formes qui peuvent surprendre (fig. 37). Ce sont, par exemple, deux demi-lunes se faisant vis-à-vis par leur convexité, réunies par un filament; ou bien les corpuscules polaires sont séparés du nucléole par un espace assez grand; d'autres fois enfin, les corpuscules polaires sont étalés sur une ligne droite, réunis entre eux par un filament (la figure 26 représente une telle modification). Sur cette cellule, en particulier, nous avons longtemps hésité, car certains noyaux névrogliques ou endothéliaux proliférés ont une structure qui rappelle beaucoup le noyau de cette cellule nerveuse; mais ici, les modifications du corps cellulaire étant analogues à celles observées dans les cellules nerveuses, et surtout la présence de restes de prolongements protoplasmiques, un supérieur et un latéral, nous autorise à porter un diagnostic ferme. Des figures presque analogues sont données par le dessin 27: le noyau ratatiné, de forme anguleuse, de structure homogène est compris dans un réseau protoplasmique, irrégulier; au milieu, existent encore ces petites lacunes sur lesquelles nous avons déjà eu tant de fois l'occasion d'insister; elles ne se retrouvent que dans le protoplasma nerveux; leur présence permet d'éliminer l'hypothèse de leucocytes ou de Gliazellen dont le protoplasma peut présenter des aspects qui s'en rapprochent un peu.

Il existe dans cette zone un grand nombre de ces corpuscules sphéroïdes, de grosseur et de grandeur variables, toujours intensément colorés par les couleurs basiques; disséminés sur toute la zone de nécrose, ils peuvent se montrer isolés ou par groupes de deux ou trois; souvent, ils sont répartis autour des parois vasculaires, où ils forment des amas plus volumineux, mais dont les unités sont alors plus petites; d'autres, enfin, accompagnent les noyaux nerveux ou névrogliques (fig. 38). Ces

masses, qui se présentent sous des aspects toujours à peu près analogues, proviennent de trois sources: certaines représentent les restes de nucléoles; d'autres proviennent de ces petits noyaux névrogliques intensément colorés, qui, dans les premiers stades, laissaient encore percevoir une structure interne; enfin, la grande majorité est due à des restes de protoplasma de cellules nerveuses. Il est même certains éléments où ces masses se retrouvent aussi bien dans le noyau que dans le protoplasma même (fig. 39).

Quant à la névroglie, elle suit à peu près les mêmes oscillations que la cellule nerveuse. On retrouve plus pâles les figures où le noyau est transformé en un amas de granulations, tantôt comprises encore dans une membrane nucléaire, tantôt, au contraire, libres. Certaines formes très fines, de la première variété, pourraient être confondues avec des figures de karyokinèse.

Dans les vaisseaux, les figures endothéliales sont plus proliférées que précédemment; cependant, elles restent toujours de petite taille, et sont beaucoup moins grandes que dans le tissu voisin. Il existe égalament des capillaires dans lesquels les noyaux, par contre, sont très clairs, sans trace de structure. Tous ces canaux, de quelque grosseur qu'ils soient, possèdent une membrane élastique très nette.

Zone de réparation.

Ce qui frappe de suite dans la zone de réparation, ce sont, d'une part les modifications qu'ont subi les incrustations du réseau de Golgi, la prolifération névroglique, et l'aspect tout particulier sous lequel se présentent les vaisseaux; quand aux éléments nerveux ils sont beaucoup moins colorés; on retrouve les mêmes formes qu'aux premières périodes, mais la substance diffuse, qui colorait le fond, est complètement disparue; le noyau garde sa forme triangulaire pointue, sans membrane d'enveloppe nettement différenciée; le nucléole, plus clair, est moins facilement appréciable; le protoplasma apparaît alors beaucoup plus pâle, formé d'un réseau irrégulier, dont les mailles sont dessinées par des lignes ponctuées, extrêmement ténues; puis, vers la périphérie, le réseau de Golgi se montre formé de granulations foncées, peu volumineuses, et assez éloignées les unes des autres: ce réseau de Golgi n'est plus formé par des masses homogènes et épaisses, mais par des amas de granulations irrégulières, beaucoup plus fines et plus claires.

D'autre part, il existe un très grand nombre de noyaux considérablement gonflés, dont la structure se présente de différentes façons: tantôt au milieu d'une masse granuleuse, colorée bleu-vert, se voient les traces du Gerüst; d'autres ont leur membrane interrompue sur une certaine distance; sur d'autres, enfin, on ne devine la place du noyau qu'à une coloration un peu plus vive. Les figures les plus intéressantes sont représentées par des noyaux dont le centre est occupé par une masse, que des filaments très fins relient à la membrane limitante (fig. 31). Est-ce là une modification secondaire, une altération nucléaire portant sur un noyau déjà altéré, ou s'agit-il d'une altération primitive? c'est ce que nous ne pouvons déterminer. Cette altération n'existait pas dans les stades précédents.

Sur la grande majorité des cellules, quelle que soit la forme ou la nature de l'altération, les prolongements sont toujours visibles sur une grande longueur, onduleux, très pâles, constitués par une série de granulations limitant les mailles d'un réseau délicat. La mise en évidence des prolongements cellulaires sur une grande longueur, est souvent le seul phénomène pathologique qu'on puisse rencontrer sur des éléments nerveux dont toutes les autres parties constitutives sont complètement normales.

Nous avons rencontré quelques éléments nerveux, dont le protoplasma était creusé d'énormes vacuoles reproduisant, sous des dimensions très exagérées, la structure des petites vacuoles des premiers stades (fig. 29). La limite de ces énormes orifices est formée par une série de lignes fines très teintées, d'aspect fibrillaire, qui ont repoussé à la périphérie les corpuscules chromatiques. Le noyau tassé, complètement déformé, situé vers le centre de l'élément, est de structure grumeleuse et renferme deux nucléoles. Ces vacuoles géantes ne se retrouvent que sur un petit nombre d'éléments.

Sur la plus grande partie de la surface de l'écorce, les noyaux névrogliques sont entourés d'un protoplasma étoilé, homogène ou saupoudré de fines poussières peu colorées, et leurs prolongements vont pour la plupart se fixer à la paroi d'un vaisseau de petit calibre. Certes, ce ne sont pas encore les grosses Rasenzellen que nous verrons dans la période suivante, elles ne possèdent encore qu'un noyau unique et le protoplasma, tout en étant très visible, n'atteint pas les dimensions qu'il aura plus tard.

A côté de ces formes, il en est d'autres dont le noyau, plus compact et plus coloré, est contenu dans un protoplasma cellulaire, arrondi et homogène; enfin, il existe de très nombreuses figures de karyokinèse.

Comme pour la névroglie, la réaction vasculaire se fait sentir sur toute la surface de l'écorce; d'une façon générale, elle se caractérise par ce fait, que les cellules endothéliales deviennent volumineuses, prennent un aspect rappelant, par ses caractères, celui de cellules embryonnaires, par des figures de néoformation capillaires et par une prolifération de l'adventice très particulière et très difficile à interpréter.

Nous insisterons surtout sur cette dernière modification, les autres formes ne différant pas sensiblement de celles qui se montrent après l'introduction d'un corps étranger dans l'écorce. Sur un grand nombre de vaisseaux, se voit une couche plus ou moins abondante de cellules endothéliales, proliférées, mêlées avec d'autres figures ressemblant beaucoup aux éléments du tissu conjonctif.

Autour du vaisseau d'assez gros calibre, représenté par la figure 40, il existe toute une couche cellulaire constituée par des cellules endothéliales types, avec noyau clair, entouré par un protoplasma réticulé et par d'autres éléments à noyaux plus sombres, plus homogènes, dont le corps cellulaire est aussi beaucoup plus visible.

Enfin d'autres figures ont un noyau allongé très clair, possédant à ses extrémités un fin protoplasma. Ces différentes cellules, étalées le long de la paroi vasculaire, ne sont pas, à vrai dire, séparées du tissu ambiant; il n'existe qu'une série de noyaux ronds, clairs, renfermant un Gerüst très fin autour duquel sont situés quelques petits grains de chromatine.

L'interprétation de ces figures nous semble très difficile; s'agit-il d'une prolifération de la gaine adventitielle? Est-ce un mode particulier de divisions vasculaires dans lequel le vaisseau se dédoublerait? Ces cellules sont-elles destinées à évoluer et à devenir des cellules migratrices, macrophages? Autant de questions auxquelles nous ne pouvons apporter de réponses fermes. Nous sommes bien portés à croire que beaucoup de ces cellules deviendront plus tard des Gitterzellen; le noyau, le protoplasma ont beaucoup d'analogie avec ces éléments, mais la forme générale est un peu différente et surtout cette hypothèse ne s'applique pas à toutes les cellules qui se trouvent dans cet endroit.

Trente-six heures.

Zone de nécrose.

A cette période, la réaction mésodermique s'accentue encore davantage; les macrophages, qui, au début, étaient en petit nombre, se sont abondamment multipliés, tandis que les cellules nécrosées, d'origine nerveuse ou névroglique, se dissocient encore, se fragmentent et disparaissent petit à petit.

Dans la zone de nécrobiose, les éléments nerveux, encore reconnaissables, sont très pâles, presque à la limite de la visibilité. Les différents détails protoplasmiques sont encore appréciables parce qu'ils réfractent les rayons lumineux et apparaissent brillants et incolores. De même, pour les cellules névrogliques, il y a peu à ajouter à la description du stade précédent.

Quant aux leucocytes, leur dégénération s'accentue. En dehors de la lumière des vaisseaux ou du tissu situé directement autour des canaux vasculaires, on ne trouve plus que des restes nucléaires extrêmement foncés et morcelés sans corps cellulaire et sans granulations.

Les vaisseaux se présentent également avec la même apparence que précédemment: même aspect prolifératif en miniature des cellules endothéliales, et conservation de la lumière vasculaire due, très probablement, à l'intégrité de la couche élastique.

Dans la portion périphérique de cette zone, se montrent des éléments nouveaux: les Gitterzellen, qui, dans le stade précédent, étaient assez rares. Les bords, nettement affirmés par une ligne foncée, limitent un corps protoplasmique sur le fond duquel tranche un réseau à petites mailles. Le noyau, tantôt central, tantôt excentrique, est coloré assez fortement, et renferme quelques grains de chromatine disséminés sans ordre bien spécial, quelquefois même, ils sont rangés sur la membrane nucléaire et rappellent beaucoup le noyau des Plasmazellen. Un certain nombre renferme dans le protoplasma des restes d'éléments nerveux ou névrogliques; d'autres ont une forme moins régulière, les mailles protoplasmiques sont agrandies, le noyau est beaucoup plus foncé; en un mot, elles présentent tous les signes de désintégration.

Zone de réparation.

Dans la zone de réparation, le point important est la disparition presque complète des incrustations du Golgi-Netz et la désintégration des corps protoplasmiques. Les cellules, qui possédaient les noyaux foncés homogènes, ou encore les grosses formes nucléaires, sont très claires, la partie protoplasmique n'est plus représentée que par un amas de granulations irrégulières, bleu-vert avec le méthylèneblau. D'autres n'ont même plus que des restes de noyau, très souvent le nucléole ou une partie de la membrane; d'autres, enfin, ne sont plus représentées que par une ombre à peine différenciée du tissu envivronnant; mais, si l'on examine avec attention ces fantômes cellulaires, (Schatten) on peut, sur certains d'entre eux, retrouver encore les restes du réseau protoplasmique, et, souvent aussi, quelques sphères plus colorées.

A mesure qu'on se rapproche du tissu sain, se montrent des altérations caractérisées par un énorme noyau. Nous aurons l'occasion dans la période suivante de voir un plus grand nombre de ces éléments, et de revenir sur leur description.

Dans presque toute cette zone, surtout au voisinage du sillon de séparation, la prolifération névroglique est très intense. Les figures de karyokinèse sont très nombreuses et les gros noyaux riches en chromatine avec un corps protoplasmique volumineux souvent très ramifié, entourant un capillaire, se retrouvent en grande quantité. Tous les noyaux névrogliques ne se présentent pas sous cette forme: un certain nombre sont restés de grandeur et de teinte normales.

Les Gitterzellen abondent dans cette même région, et dans les couches toutes superficielles, au-dessous des méninges bon nombre d'entre elles ont un noyau en karyokinèse, d'autres sont encore en contact avec une paroi vasculaire proliférée, entre deux fibroblastes.

La prolifération vasculaire a fait également de très nombreux progrès. Le sillon de séparation commence à être comblé par un lacis de vaisseaux anastomosés les uns aux autres, entremêlés de nombreux fibroblastes. Il s'agit surtout de capillaires dont les parois sont constituées par des cellules endothéliales proliférées, à gros noyau allongé; le nucléole a une forme irrégulière et le protoplasma montre sa structure d'une façon fort nette. Un très grand nombre ressemble beaucoup

aux fibroblastes qui se détachent de leur paroi; cet aspect embryonnaire que reprennent les cellules vasculaires, rend souvent très difficile le diagnostic entre un capillaire ancien et un capillaire de nouvelle formation.

Trois jours.

Le travail de cicatrisation continue à devenir de plus en plus net. Beaucoup d'éléments nécrosés sont disparus, tandis que les nouveaux vaisseaux augmentent de nombre, leur organisation s'affirme, et ils envahissent de plus en plus le tissu destiné à disparaître.

Zone de nécrose.

Les éléments nerveux sont extrêmement rares dans la zone de nécrose, et il est très difficile de retrouver les différents types que nous y avons décrits dans les stades antérieurs; quelques rares formes existent cependant tout à fait pâles, entourées de granulations réfringentes; mais elles sont loin de se montrer avec la clarté du début. C'est principalement dans le milieu de la zone de nécrose, là où les vaisseaux nouveaux et où les Gitterzellen n'ont pas pénétré, que ces restes nerveux sont encore perceptibles. Par contre, les détritus formés par ces masses homogènes intensément colorées, sont beaucoup plus nombreux, ordonnancés en rangées parallèles, souvent à l'intérieur des anciens vaisseaux. Ces masses ne sont pas toutes aussi régulières que précédemment. A côté des formes sphéroïdes, il en est d'autres irrégulières, déchiquetées, triangulaires, fusiformes, teintées de façon non uniforme, rappelant par certains côtés le noyau de leucocytes en dégénération. Toutes les formes de transition sont si régulièrement dessinées, que nous nous croyons autorisés à dire que les masses irrégulières proviennent principalement des leucocytes.

Les cellules névrogliques sont complètement disparues, quelques noyaux déformés rappellent de très loin les formes antérieurement décrites.

Pour les vaisseaux, il est presque impossible de différencier sur les fins capillaires, ceux de la nouvelle formation, de ceux qui sont restés intacts; les cellules endothéliales proliférées et les fibroblastes immobilisés dans la paroi d'un vaisseau sont complètement analogues. Pour les vaisseaux de plus gros calibre, la distinction est plus facile, les éléments vasculaires gar-

dant toujours la direction du vaisseau; ils possèdent des noyaux beaucoup moins riches en chromatine; le protoplasma est moins touffu, moins épais; avec la coloration de Weigert, la distinction est possible, car les nouveaux vaisseaux n'ont pas encore de membrane élastique.

Les Gitterzellen à côté des fibroblastes sont les seuls éléments figurés qui soient visibles. Groupées autour des vaisseaux, leur protoplasma renferme de nombreuses enclaves: restes de noyaux névrogliques ou de cellules nerveuses; mais très peu ont englobé les corpuscules sphéroïdes.

Zone de réparation.

Dans le stade précédent, nous avons déjà signalé la présence, dans la zone de réparation, de ces cellules nerveuses dont le noyau a considérablement augmenté de volume. A cette période de trois jours, ils ressortent d'autant mieux que presque tous les autres éléments nerveux ou sont sous forme de fantômes, ou sont couverts par les éléments mésodermiques.

Ces noyaux très gonflés remplissent le corps de la cellule, dont ils repoussent les limites externes. Presque tous de forme régulièrement sphéroïde, ils possèdent pour la plupart une structure interne encore relativement bien conservée, les différentes parties constitutives sont surtout modifiées dans leurs rapports: la membrane est plus mince, les granulations de linine qui lui sont normalement accolées, sont détachées et espacées les unes des autres. Le réseau, un peu plus coloré qu'à la normale, est aussi comme distendu, ses grains sont répartis plus irrégulièrement. A un degré plus avancé, il est moins visible: le noyau forme une bulle claire, dans laquelle se voient encore des lignes imperceptibles dessinant le réseau lininien, la membrane nucléaire et renfermant un nucléole dont les dimensions paraissent réduites en comparaison de cet énorme noyau.

Tous ces détails, qui demandent, pour être vus, une certaine attention, apparaissent plus nettement avec la coloration de **Heidenhain**, la teinte noir foncé de la chromatine fait mieux ressortir les rapports réciproques de ces différentes parties. Le protoplasma, qui contient ces noyaux, est constitué de façons variables; souvent normal, il renferme d'autres fois des lacunes irrégulières, analogues à celles que nous avons

décrites antérieurement ou bien la substance colorante est complètement disparue, et la cellule est extrêmement claire.

Les fantômes cellulaires sont aussi très nombreux et un peu différents les uns des autres. A côté des formes où il n'existe plus qu'une silhouette à peine esquissée, dont la masse est formée par une substance homogène très légèrement teintée, il en est d'autres, où l'ombre cellulaire est moins uniformément colorée; il existe des parties très claires, traces de substances dissoutes antérieurement. Quelquefois la place du noyau est encore indiquée par un reste de membrane; d'autres fois enfin, et c'est là, nous semble-t-il, une des modalités des premiers stades, le noyau existe encore, mais complètement réduit, ratatiné, homogène, teinté, soit en bleu par le méthylèneblau, soit en rose clair par le krésyl violet. Cette disparition du noyau par rapetissement n'est pas le seul mode qui se présente; d'autres fois, et nous retrouverons cette forme plus accentuée dans le stade de six jours, après s'être très dilaté, il se désagrège et petit à petit disparaît.

Fréquemment ces fantômes sont couverts par des noyaux de névroglie de grandeur et de grosseur variables (fig. 30), entourés d'un protoplasma très peu développé, représenté quelquefois seulement par une ou deux granulations.

Les cellules névrogliques se sont activement multipliées, les figures de karyokinèse sont très abondantes, même dans les noyaux entourés de protoplasma d'ordinaire épais grumeleux, ne prenant pas la couleur. Certaines de ces figures de division sont assez particulières et au premier examen peuvent surprendre. Nous avons représenté fig. 34 un de ces éléments où, dans une masse allongée, non homogène, les faisceaux chromatiniens sont répartis irrégulièrement. Certes, cet élément n'a rien qui puisse rappeler une cellule névroglique, seulement la grandeur et l'épaisseur des faisceaux de chromatine parlent en cette faveur.

Quant aux divisions directes, nous n'avons pas trouvé de figures suffisamment typiques pour pouvoir affirmer leur présence. Il y a bien des éléments névrogliques dans lesquels un gros noyau est entouré de deux ou trois plus petits, mais nous n'avons rencontré aucune forme intermédiaire.

La grande majorité des éléments névrogliques se montre ici sous deux formes: l'une proliférative, l'autre régressive. La première est représentée par ces cellules gigantesques à gros

noyaux clairs et multiples, riches en chromatine, contenus dans une masse protoplasmique, ramifiée, peu colorée et couverte d'une poussière extrêmement ténue.

Ces formes progressives sont entremêlées de nombreux noyaux beaucoup plus petits, homogènes, à protoplasma peu volumineux, qui sont dûs à un processus régressif; un certain nombre de ces éléments sont accolés aux cellules nerveuses, d'autres aux cellules géantes mêmes, et c'est un fait fort curieux, de voir combien ces deux formes progressive et regressive, complètement différentes l'une de l'autre, sont souvent entremêlées. Il semble que ces éléments, de même nature et de même essence, aient réagi tout différemment au même processus. Comme autre aspect névroglique dû à une regression secondaire des cellules à gros noyau, il existe des formes représentées, surtout dans les couches superficielles, par un noyau très irrégulier, très ratatiné, prolongé à ses extrémités par un protoplasma recroquevillé et filamenteux.

Toutes ces formes ne diffèrent pas essentiellement de celles que Barret a figurées dans son travail.

Les Gitterzellen sont aussi extrêmement abondantes dans la partie avoisinant directement la région nécrosée, et elles forment là une couche épaisse, comprise dans le lacis des néocapillaires.

Six jours.

Aspect général.

A cette période, l'aspect des préparations est profondément modifié (fig. 2). Le sillon de séparation n'existe plus, il est comblé par un amas d'éléments mésodermiques pénétrant dans la zone de nécrose, et remontant jusqu'aux méninges auxquelles il fait suite. Empiétant fortement sur la zone de nécrose, ce tissu de néoformation forme des aréoles assez grandes dont les mailles sont formées par les nouveaux vaisseaux. Par ses limites externes, elles couvrent une partie de la zone de réparation; cette dernière est beaucoup moins large; en dehors d'une partie où les éléments nerveux et névrogliques sont modifiés dans le sens que nous avons déjà décrit, l'aspect normal de l'écorce revient rapidement.

Zone de nécrose.

Les éléments figurés compris dans la zone de nécrose sont tout autres que des cellules nerveuses ou névrogliques; sur au-

cune préparation, nous n'avons pu retrouver une figure pouvant être rattachée à l'une ou à l'autre de ces deux unités anatomiques. De même, les leucocytes sont complètement disparus, et dans la méninge même, ils sont en très petit nombre. Les petits détritus cellulaires, en forme de sphères plus ou moins colorées, sont aussi moins abondants.

Beaucoup de Gitterzellen sont en dégénération, le protoplasma est déchiqueté, déchiré, le noyau est irrégulier et plus intensément coloré; petit à petit le corps cellulaire disparaît, laissant le noyau à nu. Ces formes peuvent tout d'abord être prises pour des leucocytes dégénérés ou même pour des noyaux de Plasmazellen; mais outre que les leucocytes sont complètement absents, on retrouve toute la forme de transition. D'autres de ces Gitterzellen sont comprises entre les vaisseaux, serrées les unes contre les autres, elles affectent les formes les plus variées, se moulant dans les mailles formées par les vaisseaux de nouvelle formation. Ces derniers se présentent à toutes les périodes de leur développement et sont plus abondants dans les couches superficielles, aux environs des méninges où s'entremêlent aux fibroblastes, un certain nombre de cellules conjonctives.

Zone de réparation.

En dehors de la barrière proliférative, la zone de réparation se présente sous un aspect un peu spécial: le tissu est parsemé de granulations irrégulières, dispersées sans ordre, quelquefois rassemblées en amas, d'autres fois rangées en files allongées. Cet aspect est dû au grand nombre de fantômes de cellules nerveuses et à la désintégration d'un certain nombre de cellules névrogliques à gros protoplasma. Cet aspect grumeleux du tissu ne s'étend pas sur une grande région et disparaît rapidement. Plus en dehors, se retrouvent les cellules nerveuses à gros noyau, mais aussi bien moins nombreuses que dans le stade antérieur, et l'aspect normal se montre à très peu de distance.

Les cellules névrogliques ayant un Gerüst sont abondantes encore; mais dans beaucoup d'entre elles, le protoplasma est moins clair, beaucoup plus homogène et granuleux. Enfin, comme dans le stade de trois jours, il y a encore un grand nombre de noyaux névrogliques en dégénérescence.

En résumé, six jours après l'intervention, les cellules ner-

veuses de la zone de nécrose sont complètement disparues, et dans la zone de réparation, presque toutes celles qui étaient gravement atteintes, ne sont également plus visibles. Le processus reste cantonné aux éléments d'origine mésodermique, qui comblent petit à petit le tissu nécrosé.

Conclusions.

Deux points principaux se dégagent de cette série d'expériences: 1° les principales modalités sous lesquelles se présentent les cellules nerveuses dans un foyer aseptique et le mode d'élimination de celles qui sont nécrosées; 2° le rôle nul joué par les leucocytes dans les centres nerveux en dehors de l'infection.

Tout d'abord, il nous faut remarquer que les lésions cellulaires que nous avons rencontrées ne sont pas propres à l'action de la chaleur dégagée par l'aiguille. Quel que soit le mode d'opération employé: simple coupe, coupe avec interposition d'un corps étranger, piqûre simple ou avec adjonction de la chaleur, injection de sang, etc., la réaction est toujours la même; les altérations sont identiques.

La cellule nerveuse est une unité anatomique hautement différenciée dont les différentes portions sont plus ou moins dépendantes les unes des autres. Ce n'est que par l'étude attentive de ses diverses parties, de leurs rapports réciproques qu'on peut se faire une idée exacte de l'état dans lequel se trouve l'élément. Nissl a déjà vivement insisté sur ce fait, il y revient dans de nombreux travaux, et on ne saurait trop accorder de valeur à cette remarque.

Conclure de la disparition de la matière colorable à une altération grave, c'est faire une faute aussi importante que de considérer comme normale une cellule dont la substance colorable existe encore, tandis que les contours périphériques sont modifiés. C'est une erreur qui est commise encore très fréquemment, et sous la rubrique "cellule en chromatolyse" on trouve dans la littérature des descriptions de faits pathologiques les plus disparates et de significations les plus différentes. Ces mots, dont le sens est pourtant très précis "dissolution des corps chromatiques" ont été employés sous les acceptions les plus diverses et les plus contradictoires. On a décrit une chromatolyse partielle, une centrale, une périphérique; nous-même y avons attribué une certaine valeur, sans remarquer que le protoplasma nerveux ren-

ferme, en dehors des corps tygroïdes, de nombreux autres éléments, dont l'état varie avec chaque affection cellulaire. En un mot, la chromatolyse est un phénomène banal, accompagnant les altérations les plus variées. C'est, pour rappeler une comparaison de notre maître, un symptôme commun à plusieurs maladies, et qui, à lui seul, ne permet pas de poser un diagnostic.

D'une façon générale, on peut dire que, dans les atteintes graves de la cellule nerveuse, le noyau devient homogène, les différentes parties du réseau lininien se désagrègent, et se répartissent irrégulièrement dans la masse nucléaire, sous forme de granulations de grosseur variable. Le nucléole garde très longtemps son aspect caractéristique, et ses rapports avec les grains polaires persistent presque jusqu'à la disparition de l'élément. Peu à peu, ces noyaux deviennent plus clairs, les granulations s'isolent les unes des autres et se répandent dans le tissu ambiant où elles s'évanouissent progressivement. Ces formes nous semblent surtout être produites par une lésion brusque et intense de la cellule et sont surtout abondantes aux premières périodes.

Au contraire, dans les stades ultérieurs, les noyaux des cellules destinées à disparaître secondairement s'agrandissent considérablement, la membrane devient moins visible, moins régulière, son contenu s'éclaircit beaucoup, finit par disparaître, et, peu à peu, il ne reste plus dans le corps cellulaire qu'un endroit clair indiquant la place du noyau antérieur.

Entre ces deux formes, il existe toute une série de transitions.

Le protoplasma se modifie de façons très variables; le plus souvent, le réseau protoplasmique devient visible, puis dans cet élément apparaissent des lacunes: les unes volumineuses, mal limitées, dues à l'éclatement ou à la fusion de plusieurs mailles du réseau; les autres beaucoup plus petites, à bords nets et bien tranchés, sont creusées au milieu d'une substance plus homogène et plus condensée. Ces deux formes deviennent de plus en plus claires, et finissent par disparaître par désintégration.

Quel que soit le mode d'altération protoplasmique ou nucléaire, un phénomène presque constant est la modification de forme de l'élément. Jusqu'ici, il nous est impossible de dire si l'aspect anguleux et ratatiné des bords a plus de valeur que le gonflement des contours. Il nous semble que le premier aspect

se montre plus souvent dans les premiers stades, tandis que le second se voit plus tardivement.

Contrairement à l'opinion de la majorité des auteurs qui attribuent un rôle macrophage aux leucocytes, et revenant nous-même sur ce que nous avons écrit autrefois, nous croyons pouvoir réfuter, de la façon la plus formelle, l'opinion admise, qui attribue une action épuratrice dans un foyer aseptique, aux cellules migratrices d'origine sanguine.

Ainsi qu'il ressort très clairement de l'étude de nos préparations, les leucocytes, qui apparaissent douze heures après l'intervention, commencent à dégénérer vingt-quatre heures après, et sont disparus au bout de trois jours. La diapédèse est, du reste, fort restreinte, et les cellules blanches, qui s'écartent peu des parois vasculaires, ne sont pour rien dans l'évacuation des restes de cellules nerveuses; celles-ci disparaissent par désintégration progressive, elles dessinent d'abord des masses sphéroïdes de plus en plus petites, qui sont entraînées dans le courant sanguin ou absorbées par ces autres cellules, les Gitterzellen, lesquelles semblent répondre aux macrophages fixes de Metchnikoff.

Définition des planches.

Planche XV.

Fig. 1. Aspect de la blessure 6 heures après l'intervention.
Fig. 2. Aspect de la blessure 6 jours après l'intervention.

Planche XVI.

Fig. 3, 3a. Cellules nerveuses de la zone de nécrose 6 heures après l'intervention. Krésyl violet. Immersion $^1/_{12}$ Zeiss ocul. comp. 8.

Fig. 4. Cellules nerveuses de la zone de nécrose 6 heures après l'intervention. Polkörperchen très visible. Krésyl violet. Immersion $^1/_{12}$ ocul. 2.

Fig. 5, 6, 7, 8. Cellules nerveuses de la zone de nécrose 6 heures après l'intervention. Color. méthode de Nissl. Immersion $^1/_{12}$ ocul. 2.

Fig. 9. Cellule nerveuse, zone de nécrose, 6 heures: Dégénérescence ponctuée. Krésyl violet. Immersion $^1/_{12}$ Zeiss ocul. 2.

Fig. 10. Cellule nerveuse, zone de nécrose, 6 heures: Dégénérescence ponctuée. Immersion $^1/_{12}$ ocul. 2.

Fig. 11, 12, 13. Noyaux névrogliques, zone de nécrose 6 heures après l'intervention. Immersion $^1/_{12}$ ocul. 2.

Fig. 14. Capillaire de la zone de nécrose 6 heures après l'intervention. Immersion $^1/_{12}$ ocul. 2.

Fig. 15, 16. Cellules nerveuses, zone de nécrose 6 heures après l'intervention. Incrustation du réseau de Golgi. Immersion $^1/_{12}$ Zeiss ocul. 2.

Fig. 17. Cellule nerveuse, zone de nécrose, 6 heures: Aspect rappelant la chronische Erkrankung. Immersion $^1/_{12}$ Zeiss ocul. 2.

Fig. 18. Cellule nerveuse, zone de réparation, 6 heures: Vacuoles protoplasmiques, incrustation du réseau de Golgi. Corpuscules polaires. Immersion $^1/_{12}$ Zeiss ocul. 2.

Fig. 19. Cellule nerveuse, zone de réparation, 6 heures: Incrustation du réseau de Golgi. Immersion $^1/_{12}$ Zeiss ocul. 2.

Fig. 20. Noyaux névrogliques en régression, zone de réparation, 6 heures. Immersion $^1/_{12}$ Zeiss ocul. 2.

Fig. 21. Noyau névroglique, zone de réparation. Stade prolifératif. Immersion $^1/_{12}$ Zeiss ocul. 2.

Fig. 22, 23. Cellule nerveuse, zone de réparation, 12 heures. Immersion $^1/_{12}$ Zeiss ocul. 2.

Fig. 24. Capillaire, zone de réparation, 12 heures: Cellule en kynèse. Immersion $^1/_{12}$ Zeiss ocul. 2.

Fig. 25. Capillaire, zone de réparation, 12 heures: Cellule adventitielle. Immersion $^1/_{12}$ Zeiss ocul. 2.

Fig. 26. Cellule nerveuse, zone de nécrose, 24 heures. Immersion $^1/_{12}$ Zeiss ocul. 2.

Fig. 27. Cellule nerveuse, zone de nécrose, 24 heures. Immersion $^1/_{12}$ Zeiss ocul. 2.

Fig. 28. Cellule nerveuse, zone de réparation, 24 heures. Immersion $^1/_{12}$ Zeiss ocul. 2.

Fig. 29. Cellule nerveuse, zone de réparation, 24 heures: Vacuoles. Immersion $^1/_{12}$ Zeiss ocul. 2.

Fig 30. Figure de neuronophagie. Immersion $^1/_{12}$ ocul. 2.

Fig. 31, 32, 33. Cellules nerveuses, limite des deux zones, 24 heures: Vacuoles protoplasmiques. Immersion $^1/_{12}$ Zeiss ocul. 2.

Fig. 34. Noyau névroglique, 3 jours: Karyokinèse anormale. Immersion $^1/_{12}$ Zeiss ocul. 2.

Fig. 35. Leucocytes en dégénération. Immersion $^1/_{12}$ ocul. 2.

Planche XVII.

Fig. 36. Coupe de l'écorce 24 heures après l'intervention.

Fig. 37. Cellule nerveuse, zone de nécrose, 24 heures. Immersion $^1/_{12}$ Zeiss ocul. 2.

Fig. 38. Cellule nerveuse, zone de nécrose, 24 heures: Désintégration protoplasmique. Immersion $^1/_{12}$ Zeiss ocul. 2.

Fig. 39. Cellule nerveuse, zone de nécrose, 24 heures. Immersion $^1/_{12}$ Zeiss ocul. 2.

Fig. 40. Vaisseau de la zone de réparation, 24 heures: Cellules adventitielles, Gitterzellen. Immersion $^1/_{12}$ Zeiss ocul. 2.

Zur Lehre von der akuten hämorrhagischen Poliencephalitis superior (Wernicke).

Von Paul Schröder (Breslau).

Mit Tafel XVIII, XIX u. XX.

Unter dem Namen der akuten hämorrhagischen Poliencephalitis superior hat Wernicke in seinem Lehrbuch der Gehirnkrankheiten (1881) einen Symptomenkomplex beschrieben, dessen Hauptkennzeichen assoziierte Augenmuskelstörungen bilden, und welcher in kurzer Zeit zum Tode führt. Als anatomisches Substrat für diese Fälle fand Wernicke kleine Hämorrhagien in der Umgebung des dritten und vierten Ventrikels sowie des Aquaeductus Sylvii, Hämorrhagien, die er als den Ausdruck eines selbständigen entzündlichen Prozesses auffaßte.

In der Literatur sind seitdem eine Reihe gleichartiger Beobachtungen mitgeteilt worden. Das klinische Interesse konzentrierte sich dabei einmal auf das Symptom der Ophthalmoplegie und zweitens auf die Erfahrung, daß die Erkrankung mit Vorliebe bei starken Trinkern zusammen mit deliranten Erscheinungen vorkommt. Pathologisch-anatomisch wurde der Prozeß in Anlehnung an Wernicke fast allgemein als eine Entzündung aufgefaßt.

Wernicke hat bei seinen Fällen die Auffassung von der entzündlichen Natur der Hämorrhagien anatomisch nicht weiter begründet; er trennt Entzündung und Erweichung noch nicht scharf voneinander und betont ausdrücklich, daß ihm „für die übliche Nomenklatur der klinische Gesichtspunkt viel mehr als die Rücksicht auf anatomische Befunde maßgebend gewesen sei" (Lehrbuch II, S. 460). Ausschlaggebend war ihm für die Namengebung die klinische Analogie mit entsprechenden Erkrankungen der grauen Vorderhörner des Rückenmarkes. Von der nichteitrigen Entzündung war damals wenig bekannt; man

kannte nur die eitrige Entzündung und den Gehirnabszeß. Das ist seitdem anders geworden, namentlich durch die Untersuchungen von Friedmann. Von diesen Fortschritten hat aber die Lehre von der Poliencephalitis haemorrhagica superior keinen Nutzen gezogen. Nach Wernicke ist von den Autoren auf anatomischem Gebiet nichts Neues gebracht worden.

Noch kürzlich hat Cassirer in dem Handbuch der pathologischen Anatomie des Nervensystems (Flatau-Jakobsohn-Minor, 1904) den größten Teil dessen zusammengestellt, was im Anschluß an Wernickes Mitteilung über den Gegenstand geschrieben worden ist. Auch er ist der Ansicht, daß die Poliencephalitis zur echten Encephalitis des Großhirns nahe Beziehungen hat: „In der Tat handelt es sich, wie man jetzt wohl sicher sagen darf, bei den beiden Formen nur um eine verschiedene Lokalisation ein und desselben pathologisch-anatomischen Prozesses.“

Bevor wir an eine Sichtung des in der Literatur niedergelegten Materials gehen, und bevor wir zu der Frage Stellung nehmen, ob dies Material einheitlich ist, und was davon als Entzündung, was nicht als Entzündung anzusehen ist, wird es sich empfehlen, an die Beobachtungen zu erinnern, von welchen Wernicke ausging.

Bei dem zweiten und dritten der von Wernicke in seinem Lehrbuch beschriebenen Fälle handelt es sich um schwere Trinker, welche unter der Diagnose Delirium tremens zur Aufnahme in die Charité kamen. Bei dem ersteren wurden Augenmuskelstörungen sofort bei der Einlieferung konstatiert; bei dem zweiten, der bereits ein längeres Prodromalstadium mit Reißen, Schwindel und Erbrechen durchgemacht hatte, war Doppeltsehen schon zwei Tage vor der Aufnahme aufgetreten. In beiden Fällen war das Delir ein schweres, es bestand hochgradige Ataxie und von Anfang an Benommenheit, die bald zu tiefem Sopor führte. Der Tod trat 9 resp. 7 Tage nach der Aufnahme ein.

Der erste der drei Fälle ist ganz andersartig. Es handelt sich um ein junges Mädchen (keine Trinkerin), die sich mit Schwefelsäure zu vergiften gesucht hatte; sie war deshalb 4 Wochen lang in der Charité behandelt und danach als geheilt entlassen worden. Einen Monat später erkrankte sie mit Schlafsucht, Taumeln, Sehstörungen und Schwindel. Bei der zweiten Aufnahme bestanden Augenmuskellähmungen, Mattig-

keit, Desorientiertheit; dann trat bald Sopor und [etwa 12 Tage nach Ausbruch der zweiten Erkrankung] der Exitus ein.

In allen drei Fällen fanden sich zahlreiche kleine und kleinste punktförmige Hämorrhagien in der grauen Substanz um den III. und IV. Ventrikel; nur bei dem jungen Mädchen mit der Schwefelsäurevergiftung erreichten einzelne dieser Blutungen Stecknadelkopfgröße. Bei ihr war der Hauptsitz der Veränderungen die Gegend oberhalb der Vierhügel (III. Ventrikel); im zweiten Falle saßen die Blutungen im Grau des III. und IV. Ventrikels, im dritten vorwiegend in der Wand des IV. Ventrikels. Die kleinen Gefäße waren stark erweitert und prall gefüllt; die Kapillaren zeigten hin und wieder Schwellung und ungewöhnliche Größe der Endothelzellen. Die Arterien der Basis werden bei I und II ausdrücklich als normal bezeichnet; im dritten Falle fanden sich chronische endokarditische Veränderungen an der Mitralis; I hatte zahlreiche Hämorrhagien in beiden Retinae, II und III nur je eine streifenförmige Blutung in der Netzhaut des einen Auges.

Die weitgehende klinische und anatomische Übereinstimmung der Fälle II und III von Wernicke fällt ohne weiteres in die Augen. Bei gleichem anatomischem Befunde bietet Fall I ein etwas anderes klinisches Bild, und auch die Ätiologie ist anders. Hier handelt es sich um eine junge Person, bei welcher sich der Symptomenkomplex der Augenmuskellähmung mit Benommenheit, aber ohne ausgesprochene delirante Züge acht Wochen nach einer Schwefelsäure-Intoxikation einstellte.

Nach Wernickes Publikation hat sich sehr bald ergeben, daß bei Trinkern der Symptomenkomplex der Poliencephalitis haemorrhagica superior nicht gerade selten ist. Den Wernickeschen Fällen II und III in jeder Hinsicht analoge Beobachtungen sind mitgeteilt worden von Kojewnikoff (1), Thomsen (2), Jakobaeus (1), Boedecker (1) und Raimann (1); auch der Fall von Hoffmann gehört wohl hierhin; ferner zwei Fälle, die Wilbrand und Sänger anführen, schließlich drei Beobachtungen von Bonhoeffer. Die Übereinstimmung aller dieser Fälle untereinander sowie mit den Wernickeschen in bezug auf Symptome, Verlauf und anatomischen Befund ist so groß, daß es überflüssig ist, auf dieselben im einzelnen genauer einzugehen. Stets handelte es sich um Potatoren, die mit schwer deliranten Erscheinungen zur Aufnahme kamen, Augenmuskellähmungen zeigten, tief benommen

wurden und in kurzer Zeit zugrunde gingen; die Sektion ergab jedesmal mehr oder weniger zahlreiche punktförmige Hämorrhagien in der Umgebung des III. und IV. Ventrikels.

Es folgt aus diesen Beobachtungen, daß die akute hämorrhagische Poliencephalitis superior enge Beziehungen hat zum Potatorium und speziell zu schweren deliranten Erkrankungen welche im Verlaufe des chronischen Alkoholismus auftreten. Die nosologische Stellung des klinischen Krankheitsbildes ist später insofern verschoben worden, als Bonhoeffer darauf hinwies, daß demselben die Bedeutung einer Krankheit sui generis nicht zukommt, daß vielmehr dasjenige Symptom, welches Wernicke in den Vordergrund gestellt hatte, die Ophthalmoplegie, „nur das in gewissen Fällen besonders ausgesprochene Symptom einer Allgemeinerkrankung ist“. Damit rückte Bonhoeffer die Augenmuskellähmung symptomatologisch in gleiche Linie mit dem von Wernicke nur als Begleiterscheinung aufgefaßten psychischen Symptomenkomplex. Er reihte ferner beiden als gleichwertige dritte Erscheinung eines und desselben Prozesses die bekannten polyneuritischen Symptome bei Trinkern an.

Eine weitere Verschiebung des ursprünglichen Bildes hat sich insofern vollzogen, als mehr und mehr Beobachtungen mitgeteilt wurden, in welchen das klinische Bild der Poliencephalitis nicht zum Tode führte; Bonhoeffer hat darauf aufmerksam gemacht, daß gerade diese Fälle mit Vorliebe in den Korsakowschen Symptomenkomplex auslaufen, d. h. nur die Ophthalmoplegie kommt zur Abheilung, während ein psychischer Defekt sich entwickelt.[1]) Raimann geht noch weiter und erklärt Augenmuskellähmungen ausgesprochener oder rudimentärer Art bei Deliranten, Alkoholhalluzinanten und Alkoholepileptikern für etwas sehr Häufiges; er fand sie bei seinem Material in mindestens 15 %.

Eine Ergänzung dieser neueren Anschauungen bilden die Befunde von H. Gudden an fünf Fällen schwerer Alkoholneuritis mit dem Korsakowschen Symptomenkomplex; bei seinen Kranken, welche sämtlich erst nach längerer Zeit an interkurrenten Erkrankungen zugrunde gegangen waren, fand er frische und ältere punktförmige Hämorrhagien in der Umgebung des

---

[1]) Vgl. Elzholz, Wiener Klin. Wochenschrift 1900: Polyneuritische Psychose und Polienc. h. s. ac. sind verschiedene Manifestationen ein und desselben Krankheitsprozesses.

dritten, in geringerem Grade auch des vierten Ventrikels, und zwar, ohne daß Augenmuskelstörungen im Leben beobachtet waren. —

Liest man die Schilderungen der Autoren, so fällt auf, daß es in den typischen Fällen sich stets um sehr kleine, punktförmige Herde handelt; dieser Befund ist so konstant, daß ich ihn nicht als nebensächlich ansehen möchte. Nur in einem Falle von Eisenlohr, von dem es sonst scheint, daß er mit den Wernickeschen Beobachtungen II und III identisch ist, waren die Blutungen durchgehend etwas größer.

Einen Fall, in welchem sich neben punktförmigen Blutungen eine größere Hämorrhagie vorfand, erwähnen auch Wilbrand und Sänger. Es führt uns das zu einigen weiteren in der Literatur beschriebenen Fällen, die als Wernickesche Polioencephalitis angesprochen worden sind.

Schüle schildert einen 66jährigen Schnapstrinker, der nach kurzen Prodromen mit linksseitiger Hemiparese, Sprachverlust und Benommenheit erkrankte; bei der Aufnahme waren u. a. seine Augenbewegungen hochgradig beschränkt; 9 Tage nach Ausbruch der akuten Erscheinungen starb er, ohne das Bewußtsein wiedererlangt zu haben. Die Sektion ergab sehr erhebliche Arteriosklerose. Dazu einen ausgedehnten Herd im Gebiet des rechten Oculomotoriuskernes und zahlreiche kleine Hämorrhagien im Höhlengrau der Rautengrube bis hinauf unter die Vierhügel. Auf die Würdigung der histologischen Einzelheiten bei Schüle soll erst später eingegangen werden; hier sei nur hervorgehoben, daß nach Lage der Dinge mir die Auffassung keineswegs unberechtigt erscheint, daß es sich um eine Blutung resp. Erweichung bei einem senilen, stark arteriosklerotischen Individuum gehandelt hat, und daß die kleinen Hämorrhagien im Höhlengrau denjenigen entsprechen, die man stets in der Umgebung von apoplektischen Herden im Gehirn findet. Jedenfalls erscheint mir Vorsicht geboten bei dem Versuch, diesen Fall den Wernickeschen als wesensgleich anzugliedern.

Ähnlich steht es mit einem Falle (Nr. 3) von Zingerle. Hier ergab die Sektion bei einem 37jährigen Potator, der nach zwei Ohnmachtsanfällen schwer benommen wurde und am siebenten Tage starb, einen großen hämorrhagischen Herd in der Hemisphäre mit Durchbruch in den Ventrikel, dazu kleine Blutungen im umgebenden Grau des Aq. Sylvii und eine Pachymeningitis haemorrhagica.

Interessant ist es immerhin, daß es sich in beiden Fällen um Trinker handelte, und es läßt sich gewiß noch darüber streiten, ob man den Befund als ein zufälliges Zusammentreffen von „Poliencephalitis" im Sinne Wernickes mit größeren Blutungen auffassen will oder nicht.

Erheblich fraglicher erscheint mir schon das Recht der Identifizierung mit Wernickes Beobachtungen bei dem Fall 1 von Zingerle: 69 Jahre alte weibliche Person, keine Trinkerin, bei der sich ein langer, röhrenförmiger Blutherd von der Regio subthalamica an abwärts bis in die vorderen Abschnitte des Pons hinab fand und dazu in den mittleren und vorderen Abschnitten des IV. Ventrikels stecknadelkopf- bis hirsekorngroße Blutaustritte, ferner leichte Rigidität der Gefäße und ein Hämatom der Dura mater. Hier gelten in noch höherem Maße dieselben Bedenken wie bei dem Falle von Schüle, vor allem auch deshalb, weil es sich nicht um eine Trinkerin handelte.[1])

Es bleiben schließlich noch als Fälle, die sich am weitesten von dem von Wernicke gezeichneten Bilde entfernen, die von Kaiser (Fall 1) und von Goldscheider.

Ersterer fand bei einer 20jährigen Person einen langen, röhrenförmigen, unregelmäßigen Herd im Höhlengrau von der Pyramidenkreuzung aufwärts bis in den dritten Ventrikel, einen zweiten, ähnlichen, aber etwas kürzeren Herd weiter lateral, schließlich einen dritten in der Zervikalanschwellung des Rückenmarks; dazu in der Umgebung kleine Blutungen.

Goldscheider sah bei einem 19 Jahre alten Mädchen eine ganze Reihe von größeren Herden in der Brücke und hinauf bis in den Thalamus, daneben mikroskopisch kleine.

Aus dem Gesagten folgt: Es liegen eine ganze Reihe von Beobachtungen vor, die in weitestem Maße klinisch und anatomisch miteinander übereinstimmen. Diese Fälle betreffen ausnahmslos schwere Trinker; es liegen ferner klinische Tatsachen und zufällige anatomische Befunde vor, die es wahrschein-

[1]) Wie weit übrigens Zingerle in der Umgrenzung des Begriffes Poliencephalitis acuta geht, zeigt die dritte seiner Mitteilungen: 32jährige Dienstmagd, die sich vor drei Jahren luetisch infiziert hat, bei der Aufnahme noch ein syphilitisches Exanthem zeigte und neben andern, durchaus nicht bulbären Symptomen eine (genauer geschilderte) Augenmuskellähmung darbot. Der Fall kam nicht zur Sektion, sondern heilte mit Defekt unter antiluetischer Behandlung. Dehnt man den Begriff Poliencephalitis h. s. a. so weit aus, dann ist allerdings das Urteil berechtigt, daß „das von Wernicke beschriebene Bild der Poliencephalitis h. s. a. durch die seitherigen Beobachtungen seine ursprüngliche scharfe Umgrenzung eingebüßt hat".



lich machen, daß die als Poliencephalitis h. s. a. beschriebenen Veränderungen etwas Häufiges bei Potatoren sind. Es sind andersartige Fälle dazu gerechnet worden, die — zunächst nach dem groben anatomischen Befund — recht gut auch eine andere Deutung zulassen.

Es ist bereits gesagt worden, daß Wernicke den Namen Poliencephalitis in erster Linie deshalb gewählt hat, weil er das klinische Bild in Analogie setzte zu der, damals anatomisch auch nur wenig erforschten, Poliomyelitis acuta; seinen Standpunkt kennzeichnet Wernicke durch die Bemerkung: „ganz gleich, ob ihnen eine Gefäßverstopfung oder eine entzündliche Infiltration des Gewebes zugrunde liegt". Er spricht im Text von „roter entzündlicher Erweichung", während in der Schilderung der Befunde sachgemäß stets nur von „Hämorrhagien" die Rede ist. In der Nähe der Blutungen fand er Körnchenzellen. Von anderweitigen entzündlichen Veränderungen im mikroskopischen Bilde wird nirgend etwas angeführt.

Von den späteren Autoren haben die einen (Kojewnikoff, Thomsen, Eisenlohr, Jakobaeus, Boedecker, Wilbrand und Sänger), weil sich ihre Befunde ohne weiteres mit denen Wernickes identifizieren ließen, auch ohne weiteres den Namen übernommen; sie reden von Encephalitis, weil Wernicke den Prozeß so bezeichnet hatte.

Von denjenigen, die näher auf histologische Details eingehen und die Bezeichnung der Encephalitis zu begründen versuchen, ist der erste Goldscheider. Es ist schon erwähnt worden, daß sein Fall sowohl in klinischer wie anatomischer Hinsicht vielerlei Abweichungen von dem von Wernicke gezeichneten Bilde darbietet. Goldscheider unterscheidet einfache Blutungen von entzündlichen Herden um die Gefäße und von solchen ohne zentrales Gefäß. In den „entzündlichen Herden" fand er Leukozyten, ferner „Rundzellen" in der Adventitia, Wälle von „Rundzellen" um die Gefäße, diffuse Infiltrationen des Gewebes. Die Rundzellen haben die Größe von Körnchenzellen. Als charakteristisch für die Entzündung faßt er das Auftreten massenhafter Rundzellen zusammen mit dem akuten Zerfall des Nervenparenchyms auf. Da genauere Zeichnungen nicht beigegeben sind, läßt sich aus der Schilderung nicht mit Sicherheit entnehmen, was Goldscheider unter „Rundzellen" versteht, ob es sich nach unserer heutigen Nomenklatur um Gitterzellen oder um Lympho-

zyten und verwandte Elemente [Plasmazellen] gehandelt hat. Dazu kommt, daß die angewandte Fixierung mit Chromsalzen für die Entscheidung derartiger Fragen keine günstige ist.

Das gleiche gilt bezüglich des Falles von Kaiser; K. sah die Adventitia mit einer dichten Masse von „weißen Blutkörperchen" infiltriert, welche von den Kapillaren aus in die Umgebung einwanderten; das Gewebe war in diffuser Weise von „Rundzellen" durchsetzt.

Schüle fand seinen großen Herd im Gebiet des Oculomotoriuskernes als aus einem dichten Pflaster von Körnchenzellen bestehend; die kleineren setzten sich aus roten Blutkörperchen zusammen, hie und da aber auch aus „Leukozyten".

Bei Zingerle bestanden die Herde aus roten Blutkörperchen, Rundzellen und auch aus Körnchenzellen.

Wir sehen also hier das Bestreben, die Auffassung der Veränderungen als entzündlicher durch histologische Details zu stützen. Aber aus den Schilderungen ein anschauliches Bild von dem zu gewinnen, was die einzelnen Autoren gesehen haben, ist mir nicht gelungen. Die Bezeichnungen Rundzellen, Körnchenzellen, weiße Blutkörperchen werden von einzelnen Autoren ohne nähere Präzisierung gebraucht, und doch wäre es gerade für die Deutung der Prozesse von größter Wichtigkeit gewesen, die Morphologie der einzelnen Bestandteile der Herde genauer zu schildern.

Der erste, der die Frage zur Diskussion stellt, ob es berechtigt ist, den „hämorrhagischen Prozeß" der Poliencephalitis als einen entzündlichen aufzufassen, ist Raimann. Aber auch er kommt am Ende seiner Arbeit zu dem Schluß, daß dieser hämorrhagische Prozeß das Anzeichen für eine Entzündung ist, allerdings nur das erste Zeichen; zur vollentwickelten Entzündung kommt es seiner Meinung nach selten, weil in der Mehrzahl der Fälle (durch Ergriffenwerden der Vaguskerne etc.) schon vorher der Tod eintritt.

Demgegenüber wird von Bonhoeffer (l. c. S. 154) die entzündliche Natur der poliencephalitischen Herde bestritten. „Mit dem Namen Poliencephalitis verbindet man zunächst die Vorstellung, daß es sich bei den Blutungen um einen entzündlichen Prozeß handle. Tatsächlich findet man aber über eigentlich entzündliche Veränderungen wenig berichtet. . . . Welcher Art der Prozeß ist, der den Blutungen zugrunde liegt, ist noch keineswegs

klar. Um eigentlich entzündliche Vorgänge handelt es sich wohl sicherlich nicht."

Ich habe in der Heidelberger psychiatrischen Klinik Gelegenheit gehabt, einen Fall anatomisch genauer zu untersuchen, der dem Wernickeschen Bilde der Poliencephalitis haemorrhagica superior acuta völlig entsprach. Ich will zunächst einen Auszug aus der Krankengeschichte folgen lassen und dann an der Hand von Abbildungen die histologischen Details der herdförmigen Veränderungen beschreiben, die sich vorfanden.

Fälle von schwerem Alkoholismus sind in der Heidelberger Klinik relativ selten, und ich verfüge deshalb nur über das Material dieser einen Beobachtung. Trotzdem glaube ich berechtigt zu sein, die Befunde dieses Falles zu verwerten. Die — sagen wir kurz: alkoholische Gruppe des Bildes der Wernickeschen Poliencephalitis mit dem Symptomenkomplex: Delirium, Augenmuskelstörungen, Sopor, und dem Ausgang in Tod ist, wie wir gesehen haben klinisch so wohl umschrieben und in ihren grobanatomischen Befunden so einheitlich, daß kaum angenommen werden kann, daß ihr verschiedenartige Prozesse zugrunde liegen. Wird das nicht zugegeben, so muß ich mich, bis mir mehr Material zur Verfügung steht, damit begnügen, Details über einen Fall mitgeteilt zu haben, der klinisch zweifellos in die genannte Gruppe gehört. Übrigens wird sich ergeben, daß die erhobenen Befunde selber in keinem Punkte zu den bisherigen Mitteilungen im Widerspruch stehen.

J. Br., 55 Jahre, Taglöhner aus Mannheim Über Jugend und event. Belastung nichts bekannt. Vor einigen Jahren leichter Typhus. War Sackträger und trank als solcher stark (15—20 Glas Bier, dazu Wein und reichlich Schnaps). Lebte anfangs gut mit Frau und Familie; in letzter Zeit händelsüchtig und jähzornig. Soll schon öfter akute alkoholische Störungen gehabt haben. Vor drei Wochen erkrankte er an Emphysem und Bronchitis. Nach Mitteilungen aus dem Mannheimer Krankenhause ist Br. seit acht Tagen verwirrt, erkennt die Umgebung nicht mehr, weiß nicht, wo er ist, schläft nicht, hat schwere Träume, hört Stimmen, geht viel aus dem Bett und hat starken Tremor. Dazu Pupillenstarre und Abschwächung der Reflexe. Die Diagnose wurde im Krankenhause auf schweres Alkoholdelir, Emphysem, Bronchitis und Leberzirrhose gestellt.

Überführung in die Heidelberger Irrenklinik am 7. Mai 1904. Bei der Aufnahme schwer benommen, nennt mit leiser Stimme seinen Namen; mehr ist von ihm nicht zu erfahren. Während der körperlichen Untersuchung ein epileptiformer Anfall. Die Zuckungen sind zunächst etwa 15 Sekunden lang auf den linken Arm beschränkt, dann folgt die linke

Gesichtshälfte, darauf rasche Ausbreitung auf die gesamte Muskulatur. Die Augen werden rhythmisch geschlossen und geöffnet. Atmung beschleunigt und stoßend. Dauer des ganzen Anfalles 2—3 Minuten. Pupillen während desselben weit und lichtstarr; fünf Minuten später reagieren sie wieder. Sehnen- und Hautreflexe sind auch nach 15 Minuten noch nicht auszulösen. Zungenbiß. Puls 84, gespannt. Starke Sklerose der Art. radialis. Blase gefüllt. Urin enthält reichlich Eiweiß, dazu vereinzelte gekörnte Zylinder und Nierenepithelien. Anderthalb Stunden nach dem Anfall ließ sich eine rechtsseitige Abducensparese mit Sicherheit, eine linksseitige als wahrscheinlich nachweisen. Passive Beweglichkeit der rechten Extremitäten herabgesetzt, P.-S.-R. rechts sehr lebhaft, links schwach. Kein Fußklonus. Abends 35,1°.

Im Lauf der nächsten Tage wechselten die spastischen Erscheinungen an den Extremitäten erheblich.

8. Mai. Noch immer stark benommen, bezeichnet aber einige Gegenstände richtig. Doppelseitige Abducensparese; dauernder Tonus in der rechten Wade. Unterschenkelmuskulatur druckempfindlich. Ophthalmoskopisch: Papille beiderseits grau, allgemeine Abblassung. Temperatur 34,5°.

9. Mai. Morgens etwas weniger benommen, gibt einige kurze Antworten auf Fragen nach seinem Befinden. Ermüdet rasch. Sprache undeutlich. Mund wird nur mit Mühe geöffnet, die Zunge mit Anstrengung bis an die Zahnreihen hervorgewälzt. Zu der Abducensparese ist noch hinzugekommen: Unfähigkeit, die Augen nach oben und unten zu bewegen. Lichtreaktion der Pupillen langsam. Keine weiteren Anfälle. Mittags Lumbalpunktion: Lymphozyten nicht vermehrt. Nachmittags Erschwerung der Atmung, Puls 66—80. Grobschlägiger Tremor der Extremitäten, besonders links; derselbe wird bei intendierten Bewegungen stärker und erinnert an das Zittern bei multipler Sklerose. Nachmittags 3 Uhr Exitus.

Sektion vier Stunden nach dem Tode: Vesikuläres Lungenemphysem, hypostatische Pneumonie des rechten Unterlappens, Granularatrophie beider Nieren, Insuffizienz der Valvulae mitralis et aortae, Hypertrophie des linken Ventrikels. Pia mater diffus getrübt und verdickt. Windungen von normaler Rundung. Rinde nicht verschmälert. Ventrikel nicht erweitert. An der unteren - inneren Wand der rechten Hemisphäre findet sich im Gebiet des Gyrus lingualis und fusiformis an Stelle der normalen Rinde eine sich vorwölbende, dünne, von Pia überzogene, glatte Haut, unter welcher schwappende Flüssigkeit liegt. Es handelt sich um einen alten Erweichungsherd, der den gesamten Boden des Hinterhorns und den hintersten Teil vom Boden des Unterhorns zum Schwinden gebracht hat. Auf einem Frontalschnitt dicht hinter dem Balkenwulst zeigt sich der Ventrikel durch die Einschmelzung seines Bodens enorm erweitert. Die ganze, gut taubeneigroße Höhle ist glattwandig und überall von Ependym bekleidet. Lateral liegt der Wand zunächst das sehr atrophische Balkentapetum an; unten und unten-innen wird die Wand von der genannten, etwa $^1/_2$—$1^1/_2$ mm dicken Haut gebildet, die augenscheinlich aus Ependym, einem dünnen Zwischengewebe und Pia besteht. Medialwärts bildet die Wand der Rest des Ammonshornes, darüber der Balken. — Weitere Herde fanden sich nicht.

Ein durch die Vierhügelregion geführter Frontalschnitt ließ die bekannten makroskopischen Veränderungen der Poliencephalitis haemorrhagica erkennen: kleine und kleinste punktförmige Blutungen, vorwiegend im Grau um den Aquädukt.

Zum Zwecke der weiteren Untersuchung wurde eine Scheibe aus dem Mittelhirn direkt in 96 $^0/_0$ Alkohol gebracht; der Rest des Gehirns kam in Müllersche Flüssigkeit.

In Anwendung kamen: die Nißlsche Methode, die Färbung mit Thionin sowie mit verschiedenen anderen basischen Anilinfarben, mit Hämatoxylin und van Gieson; ferner Markscheidenfärbungen, die Marchische Methode, Färbung nach Heidenhain, mit Resorzinfuchsin (Weigert).

Die Durchsicht der Schnitte ergab, daß sich in Ebenen dicht hinter der Vierhügelplatte zahlreiche kleine und kleinste Herde finden. Sie sitzen hier zum größten Teil im lateralen Teil des Haubenfeldes, im Bindearm und im Areal der lateralen und medialen Schleife. Ganz vereinzelte Herdchen finden sich auch in der Brücke. Die Herde sind der Mehrzahl nach mit bloßem Auge als feine Punkte zu erkennen; auf einem Schnitt in Höhe der Trochleariskreuzung liegen an der Grenze von Bindearm und Haubenfeld zwei nicht ganz stecknadelkopfgroße frische Blutungen.

Weiter abwärts, im Gebiet des Facialis und Hypoglossus, haben sich nur ganz wenige Hämorrhagien gefunden.

In der Höhe der vorderen Vierhügel ist das eigentliche Höhlengrau nur wenig ergriffen; es ließen sich nur vereinzelte kleine Blutaustritte in das Gewebe und in die perivaskulären Räume auffinden. Auf den durchmusterten Schnitten ist der Oculomotoriuskern ganz frei von solchen Veränderungen. Dagegen sind die Hämorrhagien sehr zahlreich im Anfangsteil des Bindearms und dem medial von ihm gelegenen grauen Felde. Die Herde zwischen den straffen Faserbündeln des Brachium conjunctivum sind nicht rundlich, sondern mehr in die Länge gestreckt.

Nach dem Zwischenhirn hin werden die Herde wieder seltener; es finden sich solche im Hirnschenkelfuß und in der Regio subthalamica, einzelne auch noch im Thalamus, der inneren Kapsel und dem Linsenkern.

Die Größe der Herde erreicht selten die eines Millimeters im Durchmesser.

Tafel XVIII und XIX geben Mikrophotographien bei schwacher Vergrößerung (Zeiß A A) von Teilen eines Schnittes (Zelloidineinbettung, Färbung mit Thionin) aus der Gegend der Trochleariskreuzung. [Die Schnittebene entspricht ziemlich genau der Figur 162 von Obersteiners „Anleitung beim Studium des Baues der nervösen Zentralorgane", 4. Aufl.] Tafel XIX gibt ein Stück der lateralen Hälfte der medialen Schleife wieder, Tafel XVIII stammt aus dem unteren Zipfel des Bindearms; beide sind senkrecht übereinanderliegend zu denken.

Auf Tafel XVIII fallen [infolge umschriebener Vermehrung der Kerne] vier unregelmäßig gestaltete Herde auf (I, II, III, IV), von denen zum mindesten I—III ein helleres Zentrum erkennen lassen. Die Vergrößerung ist nicht stark genug für das Studium der feineren Strukturverhältnisse; jedoch läßt sich gerade noch erkennen, daß zum mindesten

das Gros der zelligen Elemente aus Gitterzellen (sogenannten Körnchenzellen) besteht. Die Untersuchung mit stärkeren Objektiven bestätigt das. Der Herd enthält ferner eine mäßige Anzahl von Leukozyten und Gliazellen, dazu vereinzelte degenerierte Ganglienzellen; über das ganze Gebiet verstreut sind blasse rote Blutkörperchen, zum Teil frei im Gewebe liegend, zum Teil in Gitterzellen eingeschlossen. Die angewandte Färbetechnik bringt sie nicht zur Darstellung; sie sind nur bei starker Vergrößerung gerade noch durch ihr stärkeres Lichtbrechungsvermögen zu erkennen. — Im Herde I sind mit 2, 3, 5 und 6 einzelne als solche noch erkennbare Gitterzellen bezeichnet; bei 1 liegen mehrere dicht beieinander; bei 4 finden sich 2 Leukozyten.

Herd II enthält in seiner zentralen Partie eine Anzahl von Gitterzellen; der Rand wird zum größeren Teile von dunkleren Gliaelementen gebildet, deren Leiber teilweise ein gelbes Pigment enthalten. Bei 9 tritt in den Herd eine Kapillare, desgleichen bei 8; beide sind, wie hier schon hervorgehoben werden mag, frei von zelligen Infiltrationen. Leukozyten sind im Herde nicht zu finden.

Herd III liegt mit seinem untersten Abschnitt außerhalb der Abbildung. Sein helles Zentrum ist durchsetzt von den Leibern einiger großer Gitterzellen (12, 13). Die rechte Randpartie ist aus Gitterzellen (10) und Gliaelementen zusammengesetzt; aus denselben Elementen besteht die linke Hälfte; es finden sich in ihr außerdem einige (auf dem Schnitt zwei) polynukleäre Leukozyten. Hingewiesen sei wieder auf die Beschaffenheit der Kapillare 11.

Herd III und IV werden verbunden durch ein etwas stärkeres Gefäß (14), das rechts unten auf dem Längsschnitt, links oben auf dem Querschnitt getroffen ist. Dasselbe liegt nicht ganz in der photographierten Ebene, ist deshalb nur unscharf und verschwommen wiedergegeben. Die stärkere Vergrößerung läßt erkennen (siehe darüber später), daß das Gros seiner Wandbestandteile aus großen Intimazellen besteht; dazu kommen einige Adventitial- und Gliazellen, aber keinerlei hämatogene Elemente.

IV ist ein dichteres Konvolut von Gitterzellen mit einzelnen Gliazellen. 17 ist eine Nervenzelle; 15 eine Gliaspinnenzelle mit reichlichem hellgelbem Pigment; ähnliche Elemente bei 16.

Auf Tafel XIX [1]) treten die Herde (I, II, III, IV) wegen des gleichmäßigeren Untergrundes (Faserbündel der medialen Schleife) deutlicher hervor. Herd II (nicht ganz scharf wiedergegeben) gleicht in seinem Aufbau denen der vorigen Tafel, d. h.: er besteht zum größten Teil aus Gitterzellen.

I ist wahrscheinlich nur die Spitze eines Herdes. Er enthält drei stark degenerierte Nervenzellen (1, 2 3), dazu hellere und dunklere Gliaelemente und nur Reste von regressiv veränderten Gitterzellen. Das neben ihm liegende Gefäß (5) hat zwischen seinem dunklen, stark tingierten Intimazellenring und der adventitiellen Scheide, deren Elemente gleichfalls vermehrt sind, einen weiten Raum, der mit Gitterzellen und los-

---

[1]) Es sei bemerkt, daß das Photogramm, damit es in der Schnittebene ebenso wie Tafel XVIII orientiert ist, um 90° gedreht werden muß, derart, daß die linke Seite die obere wird. Die großen Zellen rechts unten gehören bereits zu den von unten her anstoßenden Brückenkernen.

gerissenen Adventitiazellen angefüllt ist. In dem ganzen Gefäßquerschnitt ist nirgends ein Leukozyt, Lymphozyt oder eine Plasmazelle zu finden.

Der Charakter des Herdes III ist ein von den bisher beschriebenen etwas abweichender. Gitterzellen sind an Menge gering, und die vorhandenen zeigen regressive Veränderungen; ihr Protoplasma zeigt nicht die gleichmäßige wabige Struktur mit runden Einschlüssen. Dafür überwiegen Elemente mit kleinem, dunklem Kern und kürzeren oder längeren, unregelmäßigen Fortsätzen. Das ganze Bild gewinnt dadurch etwas mehr Fasriges, Netzförmiges. Die geschilderten Elemente ähneln in hohem Grade einer in der ganzen Umgebung reichlich vorhandenen Art von Gliazellen. In dem Herde sind die kapillaren Gefäße zahlreicher als in den übrigen, ohne daß jedoch deutliche Gefäßsprossen und Fibroblasten zu erkennen wären. Von roten und weißen Blutkörperchen ist nichts mehr zu finden, desgleichen kein Blutpigment.

IV enthält wieder etwas mehr Gitter- und weniger Gliazellen. Bei 6 eine Kapillare mit dicker protoplasmatischer Wand; in derselben oben eine geschwellte, dunkle, über die Fläche gebogene Endothelzelle, rechts davon, durch einen Schrumpfraum getrennt, ein adventitielles Element.

Die große Mehrzahl der Herde in Medulla oblongata und Mittelhirn entspricht den eben geschilderten und abgebildeten Daneben ist — auf den durchmusterten Schnitten — relativ gering die Zahl der Herde, die vorzugsweise aus roten Blutkörperchen bestehen. Dieselben unterscheiden sich in nichts von gewöhnlichen kleinen frischen Blutungen; d. h.: man findet in ihnen wohlerhaltene oder nur wenig veränderte rote Blutkörperchen, dazwischen Gewebstrümmer (namentlich Reste von Gefäßen) und an den Randpartien degenerierte, aber noch besser erhaltene nervöse Elemente; mitten in dem Blut liegen, einzeln oder in Gruppen, Gitterzellen, die vollgestopft sind mit roten Blutkörperchen. Weder in den Herden noch in ihrer Umgebung zeigen die Gefäße zellige Infiltrationen oder Zellmäntel. Die Zahl der Leukozyten ist sehr gering, entsprechend ihrer Menge im Blute. —

Einige feinere Einzelheiten, die sich photographisch nur schwer wiedergeben lassen, enthalten die Abbildungen auf Tafel XX. Es sind Zeichnungen von Methylenblaupräparaten bei Immersionsvergrößerung (Zeiß 2,0, Apert. 1,30).

Figur 1 stellt ein Stück aus einem Herde dar, welcher reichlichere Mengen Blut enthält. Wir sehen hier in eine Masse von roten Blutkörperchen eine Anzahl Gitterzellen und zwei Ganglienzellen (8, 11) eingelagert. 3, 4, 6, 7 sind typische Gitterzellen, die in voller Ausdehnung getroffen sind. Sie zeigen ein bis zwei dunkle Kerne und eine größere Anzahl bläschenförmiger, kugeliger Hohlräume, deren Wände von einem blasser gefärbten Protoplasma gebildet werden; nur an den Knotenpunkten ist das Protoplasma gewöhnlich etwas dunkler tingiert. Die Hohlräume sind zum größten Teile vollgepfropft mit blassen Blutkörperchen. Die Grenze der ganzen Gebilde ist eine ziemlich scharfe bei 6 und 7; weniger scharf ist sie schon bei 3 und 4, und in noch höherem Grade fällt das auf bei den Elementen 2, 9 und 10; es ist hier bei genauerem Zusehen auf dem Präparat oft schwer, zu sagen, welche der benachbarten roten Blutkörperchen noch einen feinen blauen Protoplasmasaum von den Gitter-

zellen mitbekommen und welche nicht; der Leib verliert sich ganz allmählich in die Umgebung. Durch die pralle Füllung des Zelleibes mit Blutkörperchen wird der sonst runde Kern abgeplattet oder unregelmäßig eingebuchtet und irgendwo an die Wand gedrückt. 1 und 9 sind regressiv veränderte Gitterzellen.

Tafel XX Fig. 2 gibt einen der kleinen Herde mit nur geringen Blutmengen bei Immersionsvergrößerung wieder. Oben und links ist ein kleines Stück der Umgebung mitgezeichnet. Das Gebiet des Herdes im engeren Sinne wird annähernd genau durch die Verbindungslinien von A, B und C umgrenzt [1]). In der rechten Hälfte dieses Dreiecks erkennt man einige wohlerhaltene Gitterzellen (12, 16, ferner 7 und 10); Teile von solchen sind die Gebilde links von 7, links oben von 10 sowie 14. Etwa in der Mitte des Dreiecks (bei 13) liegt eine kleine Gruppe von roten Blutkörperchen [2]); unter denselben befinden sich einige krümelig-körnige Massen, die allem Anschein nach Zerfallsprodukte von Nervenzellen, Dendritenfortsätzen und ähnlichem darstellen. Links neben den Blutkörperchen ist eine Kapillare (43) zu sehen mit einem großen Endothelkern am unteren Ende. Als zu demselben Gefäß gehörig ist wahrscheinlich der Kern rechts von der Nervenzelle 9 zu betrachten (Endothel- oder Adventitialkern?). In der linken Hälfte des Dreiecks ABC liegen drei noch leidlich gut erhaltene Nervenzellen: 9, 44 und das Element links-unten von dem eben erwähnten großen Endothelkern (43). Über der letzteren der drei Nervenzellen und etwas rechts-unten von ihr erkennt man je einen blassen, diffus gefärbten Dendritenfortsatz. Die Ecke bei A (um 40) wird von einem feinen Protoplasmamaschenwerk eingenommen, das zum größten Teile aus zugrunde gehenden Gitterzellen gebildet wird. In dasselbe eingeschlossen sind eine Reihe von auffallend kleinen roten Blutkörperchen. Rechts von 41 liegt ein Element, das ungefähr dem Bilde des Elementes 1 Fig. 1 entspricht.

Von unten her wird der Herd begrenzt von einem Walle großer wuchernder Gliazellen. 32 und 33 sind Elemente mit einem großen, blassen, blasigen Kern, der mehrere dunkle Körnchen besitzt; der Zelleib ist unregelmäßig zackig begrenzt, fein getüpfelt und enthält vereinzelte blassere Einschlüsse (Vakuolen?). Ähnliche Elemente sind 29, 34, 39, vielleicht auch 36; ob 18 einen Teil des Leibes einer solchen Gliazelle darstellt, muß dahingestellt bleiben. Zwischen diesen Zellen liegt der Rest einer degenerierten Nervenzelle (38a) mit blassem Leibe und einem Pigmentklumpen im Innern; ein ähnliches Element ist 23. Eine andere Form der Degeneration zeigt die Nervenzelle 38; neben ihr liegen einige rote Blutkörperchen, zum Teil frei, zum Teil in Maschen von Gitterzellen eingeschlossen.

Auf der linken Grenze des Herdes (AC) finden sich nur einige wenige wuchernde Gliazellen (41, 43a, 6). Ihre Kerne sowohl wie ihre Leiber sind nicht ganz so groß wie die der Elemente am unteren Rande. Auf der rechten Seite (BC) fehlt der Gliawall.

---

[1]) Siehe A auf Linie 38a, B auf 18, C unterhalb 5.

[2]) Die roten Blutkörperchen, die auf Methylenblaupräparaten nur an ihrem stärkeren Lichtbrechungsvermögen erkenntlich sind, sind als kleine gelbe Kreise eingetragen.

Kapillare Gefäße sind im Gebiet des Herdes und in der Umgebung reichlich vorhanden (1, 3, 21, 24 a, 26, 30, 39 a, 42 a, 43 a, 46). Auf das Verhalten derselben soll erst später im Zusammenhang eingegangen werden. Es genügt auch hier zunächst wieder der Hinweis, daß, wie ein Blick auf die Zeichnung zur Genüge beweist, „kleinzellige Infiltrationen" der Gefäßwände, Zellmäntel um dieselben nirgends vorhanden sind. Desgleichen fehlen völlig Lymphozyten und Leukozyten im freien Gewebe.

Die Behandlung einiger Blöcke aus der Medulla oblongata nach der Marchischen Methode hat gezeigt, daß nur ein Teil der Herde positive Marchi-Reaktion gibt; die meisten sind offenbar zu jung, als daß sie bereits Zerfallsprodukte enthielten, welche sich mit Osmium schwärzen. —

Es ist darauf hingewiesen worden, daß die Autoren bisher durchweg Fixierung mit Müllerscher Flüssigkeit angewendet haben. Um deshalb Bilder zu gewinnen, die mit den Beschreibungen in der Literatur vergleichbar sind, habe ich einige Schnitte von Müller-Stücken (nach Zelloidineinbettung) mit den üblichen Kernfarben tingiert. Die besten Resultate ergibt noch Färbung mit Hämatoxylin und van Gieson. Aber es zeigt sich, daß auch diese Art der Behandlung durchaus ungeeignet für das Studium der feineren Strukturverhältnisse ist. Die Bilder stehen, was Klarheit und Differenzierung in den Details anbetrifft, weit zurück hinter denen von Schnitten, die nach dem Nißlschen Prinzip (Alkoholfixierung, Färbung mit basischen Anilinfarben, Differenzierung) behandelt worden sind. Der einzige Vorteil besteht darin, daß die roten Blutkörperchen sehr viel besser hervortreten, derart, daß die meisten Herde zunächst als reine Blutungen imponieren; es fehlt jedoch fast völlig eine Färbung der Protoplasmaleiber der kleineren Zellelemente. Dadurch wird die Deutung der Zugehörigkeit eines großen Teiles der Kerne unmöglich gemacht; man lernt verstehen, weshalb die Autoren ganz allgemein von kleinen Rundzellen und ähnlichem mehr sprechen. Gitterzellen sind nur unter günstigen Umständen als solche zu erkennen, obwohl die Untersuchung entsprechender Herde auf Nißl-Schnitten ergibt, daß sie in reichlicher Zahl vorhanden sind. Was die Nißlsche Methode für Untersuchungen wie die vorliegende so wertvoll macht, ist ihre Eigenschaft, außer den Kernen ganz allgemein die Protoplasmaleiber aller jungen wuchernden Gewebszellen zu tingieren. Man gewinnt dadurch reichlichere Handhaben für die morphologische Unterscheidung der einzelnen Elemente, als wenn nur die Kerne gefärbt sind; ein weiterer Vorteil liegt für viele Fälle darin, daß Markscheiden, Nervenfasern und Gliafasern ungefärbt bleiben.

Es ist hier auch vielleicht am Platze, auf eine Bemerkung zurückzukommen, die in der Literatur mehrfach wiederkehrt. Thomsen fand in seinen beiden Fällen keine Körnchenzellen; er sah den Grund für das Fehlen derselben in dem Umstande, daß er seine Blöcke behufs Zelloidineinbettung mit Äther und Alkohol behandelt hatte. Goldscheider fand im frischen Abstrichpräparat zahlreiche Körnchenzellen; in den Zelloidinschnitten konnte er sie nicht mehr sehen. Kaiser fand ebenfalls keine Fettkörnchenzellen, und auch er erklärt sich das durch die Äther-Alkoholdurchtränkung. Wir sehen also, daß ein Teil der

Autoren der Ansicht ist, daß durch die für Zelloidineinbettung notwendige Behandlung der Stücke mit Äther und Alkohol die Körnchenzellen unkenntlich gemacht werden, weil dadurch die für sie charakteristischen „fettigen“ Einschlüsse extrahiert werden. Eine einfache Überlegung lehrt, daß das einmal nur richtig sein könnte für die Fälle, bei welchen der Inhalt der Körnchenzellen wirklich aus Fett oder fettähnlichen Substanzen besteht; für die hier interessierenden Fälle kommen aber, wie die Erfahrung lehrt, gerade so wie bei allen anderen frischen Blutungen, in erster Linie rote Blutkörperchen als Einschlußsubstanzen der Körnchenzellen in Frage. Zweitens könnte die angeführte Erklärung der Autoren nur für solche Präparate herangezogen werden, die nach Methoden behandelt und gefärbt sind, welche nicht den Zelleib, sondern lediglich seine heterogenen Einschlüsse zur Darstellung bringen; es müßte sich also, selbst nach absichtlicher Extraktion der letzteren, das Protoplasma des Zelleibes, das von vornherein durch entsprechende Flüssigkeiten fixiert ist, tingieren lassen. Daß dazu das Nißlsche Färbeprinzip besonders geeignet ist, ist soeben auseinandergesetzt worden, und unsere Präparate zeigen denn auch, daß die Körnchenzellen nach Zelloidineinbettung noch immer sehr schön zutage treten. (Tafel XVIII und XIX geben Bilder von Zelloidinschnitten mit Thioninfärbung wieder.) —

Die Untersuchung der Großhirnhemisphären von Br. ergab, daß zahlreiche, den in Mittelhirn und Oblongata gefundenen vollkommen entsprechende Herde im subkortikalen Marklager vorhanden sind. In der grauen Rinde selbst habe ich auf meinen [allerdings wenig zahlreichen] Schnitten solche nicht gefunden; sie sitzen sämtlich in der Markleiste der Windungen, zum Teil dicht unter der grauen Schicht. Das tiefere Mark ist noch nicht untersucht. Die bisher gefundenen Herde sind sämtlich mikroskopisch klein, nehmen höchstens ein Gesichtsfeld der Ölimmersion (Zeiß 2, · mm, 1,30 Apert.) ein; die meisten sind noch erheblich kleiner. Je nach ihrem Alter überwiegen entweder die roten Blutkörperchen oder die kernhaltigen Elemente. Die Zerstörung des Gewebes durch die Herde ist nirgends eine vollständige; überall finden sich zwischen den Blutkörperchen wohlerhaltene Markfasern; es hat an vielen Stellen den Anschein, als ob letztere durch das Blut nur auseinandergedrängt seien. Von den untersuchten Stücken fand ich die zahlreichsten Herde in der rechten unteren Stirnwindung, sehr viel weniger in beiden Zentralwindungen (links) und gar keine — wenigstens auf meinen Schnitten — in der rechten oberen Schläfenwindung und der einen Lippe der linken Fissura calcarina. Die untersuchten Blöcke und die von diesen durchmusterten Schnitte sind viel zu wenig zahlreich, als daß es gestattet wäre, aus dem Befund einen Schluß auf die Lokalisation der Herde in den verschiedenen Regionen des Großhirns zu ziehen. Beide Hemisphären sollen später in Serienschnitte zerlegt werden. Bis dahin muß uns als Ergebnis die Tatsache genügen, daß herdförmige Veränderungen ganz der gleichen Art wie in der Vierhügelregion sich auch in den Markleisten des Großhirns finden. —

Es bleibt noch übrig, die Veränderungen des Gefäßapparates im Zusammenhang kurz zu schildern. Es liegt nicht im Rahmen der Arbeit, alle diesbezüglichen Fragen eingehend zu behandeln; es soll

vielmehr nur auf diejenigen Punkte eingegangen werden, die für die Auffassung des Prozesses von Wichtigkeit zu sein scheinen.

Die Gefäße der Hirnbasis hatten frisch nur geringe Veränderungen erkennen lassen. Eine makroskopisch sichtbare stärkere Arteriosklerose fand sich nicht. Die Untersuchung der Art. basilaris auf Schnitten ergab jedoch eine Verdickung der Intima. Besonders schön lassen Färbungen mit Weigerts Resorzin-Fuchsinlösung die Auflagerung von unregelmäßigen Schichten elastischer Fasern auf die Membrana elastica erkennen. Die sonst häufige Spaltung der letzteren in mehrere Lagen findet sich nur in Andeutungen. Die Ausbreitung des Prozesses ist, wie gewöhnlich, nicht diffus, sondern fleckweise. Die Muscularis weist nur geringe degenerative Veränderungen an ihren Kernen auf.

Außer der Arteria basilaris wurden noch die zu dem beschriebenen alten Erweichungsherd führenden Äste der rechten Art. cerebralis posterior untersucht. Es fanden sich, wie zu erwarten war, nur einige fibröse Stränge. Die offengebliebenen Äste zeigen die gleichen Veränderungen wie die Art. basilaris, aber — wenigstens in den untersuchten Abschnitten — in wesentlich geringerem Grade. An einem der stärkeren Gefäße, das im übrigen nur auffallend geringe arteriosklerotische Veränderungen aufweist, ist eine kleine frische Blutung in den äußersten Schichten der Muscularis und in der Adventitia gelegen. Genau über dem Blutherd findet sich eine in der Längsrichtung des Gefäßes verlaufende, ganz schmale, spaltförmige Ruptur der Elastica, die gerade an dieser Stelle keinerlei Auflagerungen neugebildeter elastischer Fasern besitzt. Durch einen Spalt in der Muscularis kommuniziert hier das Extravasat mit dem Gefäßlumen. Die Blutkörperchen sehen noch ganz frisch aus; zwischen ihnen liegen einige Zellen mit rundem Kern und großem, blassem Leibe. In der Nachbarschaft ist die Elastica noch an mehreren Stellen bröckelig zerfallen, doch ließen sich Blutaustritte in die Gefäßwand nirgend sonst nachweisen.

Die gröberen Gefäße weisen an keiner Stelle auch nur Andeutungen von zelligen Infiltrationen auf.

Die kleineren Gefäße im Innern der Zentralorgane, speziell in der Vierhügelgegend, zeigen eine Reihe von verschiedenartigen Veränderungen. Es sind einmal solche chronischer Art, die höchstwahrscheinlich mit dem akuten Prozeß direkt nichts zu tun haben. Viele Kapillaren lassen in ihren adventitiellen Scheiden und um die Kerne dieser Scheiden ein hellgelbes Pigment erkennen (Tafel XX, Fig. 3 bei 1, Fig. 4 bei 1 u. 4), wie man es bei den Rinden von Potatoren, aber auch in anderen Fällen häufig findet. Die Endothelkerne derselben Gefäße sind vielfach auffallend blaß und von unregelmäßiger Gestalt; ihr normalerweise ungefärbter Zelleib ist sichtbar geworden und enthält eine Menge feiner, unregelmäßiger, meist rundlicher Maschen (Fig 3 bei 2 und 3). Die Färbung der Schnitte mit Weigerts Resorzin-Fuchsinlösung läßt erkennen, daß die elastische Membran der Kapillaren in der Gegend der Herde sich blasser tingiert, und daß die Wand weniger straff und glatt als normalerweise ist. Drittens findet sich, namentlich in den Markpartien, Vermehrung der die Gefäße umgebenden Gliaelemente. Erhebliche Veränderungen werden schließlich bedingt durch lebhafte Wucherungsvorgänge

in den Endothel- und Adventitialzellen der Gefäße in der nächsten Umgebung der Herde.

Über die feineren Verhältnisse geben uns wieder Methylenblau- resp. Thioninpräparate den besten Aufschluß. Gelegentlich der Beschreibung der Tafeln XVIII und XIX sind bereits eine Reihe von Einzelheiten an den Gefäßen erwähnt worden. Es wurde darauf hingewiesen, daß ein Teil der Gefäße bei schwacher Vergrößerung normales Aussehen darbietet (Tafel XVIII Fig. 8, 9, 11), während bei anderen ohne weiteres der größere Reichtum an Kernen in der Wand auffällt (Tafel XVIII Fig. 7, 14, Tafel XIX Fig. 5 u. v. a. m.).

Auf Tafel XX Fig. 2 sehen wir bei Immersionsvergrößerung eine ganze Reihe von Kapillaren ohne Besonderheiten. Sie sind von normaler Weite, ihre Wand ist zart, ihr Querschnitt rundlich; nur hier und da enthalten sie einen Kern, der dann das gewöhnliche Aussehen der Endothelkerne hat (1, 21, 30, 46). Andere zeigen eine Verdickung ihrer Wand (39 a, 42 a, 43, 43 a); die Verdickung ist unregelmäßig; das Ganze macht den Eindruck von protoplasmatischen Schläuchen mit nur vereinzelten Kernen. Ein ganz anderes Bild bietet das Gefäß 26 dar. Es ist erweitert, seine Wände werden von dicken Protoplasmamassen gebildet, die Zahl der Kerne ist vermehrt. Es handelt sich um eine Wucherung der Endothelien. Nur eines der zelligen Elemente (25) hat höchstwahrscheinlich eine andere Bedeutung; es ist wohl als eine Plasmazelle aufzufassen. Eine zweite, bereits im Zerfall begriffene Plasmazelle ist möglicherweise das der Kapillare 3 anliegende Element. Sonst sind weder in dem Herde noch in seiner Umgebung Lymphozyten, Leukozyten oder Plasmazellen aufzufinden.

Ein besseres Bild von der Wucherung der Zellen der Gefäßwand gibt Fig. 4 (aus der Brücke). Es zeigt eine starke Kapillare (a), von der am unteren Ende eine schwächere Kapillare (b) abgeht; a ist unten im Flachschnitt, oben etwa in halber Höhe getroffen. In der unteren Ecke von a ist die Wucherung der Endothelzellen besonders deutlich. Die Elemente liegen hier so dicht, daß eine Abgrenzung der Zelleiber voneinander nicht möglich ist; nur 3 und 10 heben sich nach oben hin besser ab; 11 ist am Rande im Querschnitt getroffen, nach innen zu sieht man den Kern von der Fläche; daneben liegen einige große Kerne in der Tiefe, die nur blaß durchscheinen. Daß auch die Adventitialkerne vermehrt sind, ist am oberen Ende von a ersichtlich (1, 12, 13). 6 ist ein weiteres solches in Wucherung begriffenes adventitielles Element, das in seiner Gestalt an einen Fibroblasten erinnert. Die Endothelkerne von b (namentlich 7) lassen die oben erwähnten regressiven Veränderungen erkennen. Die artefiziellen perivaskulären Schrumpfräume sind mit 2, 5, 9 bezeichnet.

Wir sehen also an einem Teil der Gefäße eine Vermehrung der Zellen; aber diese Vermehrung kommt — abgesehen von ganz vereinzelten Plasmazellen — ausschließlich zustande durch Wucherung der normalen Bestandteile der Gefäßwand, nicht durch Einwanderung von Elementen aus dem Blute. Ein Blick auf die Abbildungen lehrt, daß diese gewucherten Gefäße sich nicht in den Herden selbst, sondern an ihrem Rande und in ihrer Umgebung finden.

Es handelt sich nach dem Mitgeteilten um einen 55jährigen starken Trinker, der bereits mehrfach akutere alkoholische Zustände durchgemacht hat; Näheres war darüber nicht zu erfahren. Er wurde im Anschluß an eine Bronchitis verwirrt, kam wegen schweren Delirs in das Krankenhaus und wurde acht Tage später in die Irrenklinik gebracht. Hier war er von Anfang an benommen; kurz nach der Aufnahme bekam er einen epileptiformen Anfall. Es ließen sich bei ihm Augenmuskelstörungen nachweisen, und zwar anfangs eine doppelseitige Abducensparese, später auch Beschränkung der Beweglichkeit der Bulbi nach oben und unten. Die Sprache war verwaschen und undeutlich. An den unteren Extremitäten fanden sich Druckempfindlichkeit der Muskulatur und spastische Erscheinungen wechselnden Grades. Unter den Zeichen der Atmungserschwerung und subnormaler Temperatur ging der Kranke ca. 48 Stunden nach der Aufnahme zugrunde. Die Wahrscheinlichkeitsdiagnose wurde auf Poliencephalitis haemorrhagica superior gestellt.

Bei der Gehirnsektion fand sich eine alte Zyste im hinteren Abschnitt der rechten Hemisphäre, und in der Vierhügelgegend die bekannten herdförmigen Veränderungen der „akuten hämorrhagischen Poliencephalitis superior" Wernickes. Diese kleinen Herde setzten sich, geringer an Zahl, nach oben und unten ein Stück weit fort. Sie beschränkten sich nicht auf die graue Substanz, sondern fanden sich zahlreich auch in den markfaserhaltigen Teilen. [1])

Die mikroskopische Untersuchung ergab, daß jeder dieser Herde eine kleine Blutung darstellt, einen zirkumskripten Austritt roter Blutkörperchen ins nervöse Gewebe, seltener nur in die Gefäßscheide. Diese kleinen Blutungen sind zum größten Teil punktförmig und überschreiten nur hie und da den Durchmesser von 1 mm; sie stammen aus den Kapillaren und zerstören das Gewebe selten vollständig.

Die einzelnen Blutungen sind von verschiedenem Alter, aber sämtlich noch so frisch, daß gröbere Veränderungen an den roten Blutkörperchen nicht zu erkennen sind.

Die übrigen Bestandteile der Herde sind: mehr oder weniger stark veränderte Nervenzellen, sodann Gliazellen, welche im Zentrum der Herde regressiv verändert, an der Peripherie in Wuche-

[1]) Möglicherweise sind die wechselnden spastischen Symptome an den unteren Extremitäten auf kleine Herde in der Brücke zurückzuführen, welche hier die Pyramidenbahn affizierten.

rung begriffen sind, ferner eine geringe Anzahl weißer Blutkörperchen (nirgend mehr, als das Blut normalerweise enthält) und schließlich eine wechselnde, oft recht beträchtliche Menge von Gitterzellen. Die Verschiedenheit der Herde untereinander läßt sich ohne Rest zurückführen auf die Verschiedenheit ihrer Größe und auf die Verschiedenheit ihres Alters. Die Gefäße in den Herden sowie in der Umgebung derselben zeigen z. T. regressive, z. T. progressive Veränderungen; letztere bestehen in einer Proliferation der normalen Wandbestandteile, vor allem der Intimazellen. Nirgend finden sich in der Gefäßwand oder in ihrer Umgebung Anhäufungen hämatogener kernhaltiger Elemente. — Was wir also sehen, sind 1. destruktive Vorgänge infolge kleinster kapillarer Blutungen, und 2. verschieden weit vorgeschrittene reparative Vorgänge. Letztere bestehen einesteils in dem Auftreten phagozytärer Gitterzellen, andernteils in der Wucherung der Gefäße und der Glia. Es ist das nicht mehr und nicht weniger als das, was wir bei jeder Zerstörung lebenden Nervengewebes im Zentralorgan finden, mag sie sein, welcher Art sie wolle, wenn nur Entzündungserreger ferngehalten werden.

Außerhalb dieser Herde finden sich im nervösen Gewebe (an den Ganglienzellen, Gliazellen, Gefäßen) nur Veränderungen, welche als der anatomische Ausdruck der chronischen Alkoholintoxikation und der Allgemeinstörungen aufzufassen sind.

Das Hauptergebnis der mikroskopischen Untersuchung im vorliegenden Falle ist die Feststellung, daß die nachweislichen anatomischen Veränderungen lediglich bestehen in: Austritt von Blut ins Nervengewebe und: Reaktion des umgebenden erhalten gebliebenen mesodermalen und ektodermalen Gewebes auf die durch die Extravasation von Blut gesetzten Zerstörungen.

Behalten wir im Auge, daß die Veränderungen sich in nichts von denen unterscheiden, die wir bei jeder Blutung im Gehirn finden, mag sie klein oder groß sein, mag sie durch Trauma, durch Spontanruptur bei Arteriosklerose oder irgend etwas anderes bedingt sein, so werden wir leicht zu der Frage Stellung nehmen können, wie weit es berechtigt ist, hier von Entzündung zu sprechen.

Von den meisten pathologischen Anatomen werden die Veränderungen des Gewebes, welche sich an jede Verletzung, jede Blutung, jede Erweichung im Gehirn gesetzmäßig anschließen, als entzündlich bezeichnet.[1]) Es ist das die Konsequenz der Virchowschen Lehre: „Entzündung unterscheidet sich von der einfachen Irritation nur quantitativ"; denn eine Irritation wird wohl durch jeden Blutaustritt sowohl auf das nicht ganz zerstörte als auch auf das umgebende Gewebe ausgeübt.

Jedoch darf man nicht vergessen, daß diese Vorgänge, mag man sie nun ihrer Art nach zu den entzündlichen zählen oder nicht, etwas Sekundäres sind, daß sie lokal begrenzte progressive Veränderungen darstellen, die sich erst sekundär an die Zerstörung des Gewebes durch Blutaustritt anschließen.

Mir scheint es aus verschiedenen Gründen wenig vorteilhaft zu sein, diese sekundären (reaktiven, reparativen) Vorgänge ohne weiteres in eine Reihe mit den Entzündungs- und Eiterungsprozessen zu stellen. Zum mindesten soll man stets dessen eingedenk bleiben, daß sie einen eigenartigen, gut charakterisierten, sich stets in der gleichen Weise wiederholenden Prozeß darstellen.[2])

Für die uns hier interessierende Frage ist es auch nur von untergeordnetem Interesse, ob es pathologisch-anatomisch gerechtfertigt ist, die reparativen Vorgänge nach Blutungen den entzündlichen anzureihen; hier handelt es sich vielmehr um die Entscheidung der Frage: welcher Art ist der ganze Prozeß, wel-

---

[1]) Vgl. Storch: „Die Reaktion in der Umgebung traumatischer Erweichungen ist entzündlich." — Friedmann: „Das Trauma muß als das Prototyp der nichteitrigen Entzündung gelten."

[2]) Die genaue Kenntnis dieser reparatorischen Vorgänge nach Zerstörung (durch Trauma, Blutung, Erweichung etc.) im nervösen Zentralorgan verdanken wir in erster Linie den experimentellen Untersuchungen von Nißl. Er ist es auch gewesen, der der Körnchenzelle (Gitterzelle von Boedecker und Juliusburger), einem Element, das bei diesen Prozessen eine große Rolle spielt, den gebührenden Platz gewiesen hat. Die Gitterzelle ist der ausgesprochene Phagozyt, der die Aufräumungsarbeiten besorgt, mag die Zerstörung eines Stückes Nervengewebe durch Trauma, Blutung, Erweichung oder aber durch entzündliche Vorgänge bedingt sein. Die Gitterzelle ist durchaus nicht ein Element, das spezifisch für die Entzündung wäre — es sei denn, daß man alle reparativen Vorgänge in Bausch und Bogen entzündlich nennt; sie tritt überall da auf, wo nekrotische Gewebsmassen (resp. Fremdkörper) fortzuschaffen sind. Trifft man in der näheren oder weiteren Umgebung von Herden zahlreiche Gitterzellen in den Gefäßscheiden, so muß man sich wohl hüten, diese Elemente als perivaskuläre Exsudate aufzufassen; sie bedeuten etwas ganz anderes; sie stellen nicht Zellen dar, die in loco durch die Gefäßwand in die Lymphscheide ausgetreten sind, sondern vielmehr Elemente, welche umgekehrt aus dem (zerstörten) Gewebe in die Lymphbahnen eingetreten sind und in diesen Bahnen durch den Lymphstrom abgeführt werden.



cher dem Krankheitsbilde der Wernickeschen Poliencephalitis haem. sup. ac. zugrunde liegt?

Es hat mir deshalb vor allem daran gelegen, an der Hand eines typischen Falles den anatomischen Nachweis zu bringen, daß alles, was sich in solchen Fällen an Veränderungen erkennen läßt, nichts weiter ist als 1. Zerstörung von Gewebe durch kleine kapillare Blutungen, 2. Reaktion des umgebenden Gewebes genau der gleichen Art wie bei jeder Blutung, ferner daß von endzündlichen Veränderungen, welche als Ursache für die Hämorrhagien anzusehen wären, nichts zu finden ist.

Ein weiterer Punkt scheint mir an dem Falle Br. noch wichtig zu sein; das ist der Befund von Blutungen in den Großhirnhemisphären, die denen in der Vierhügelregion vollkommen analog sind. Diese Gleichartigkeit der Veränderungen in Rinde und Mittelhirn gibt uns neues Material für die Lehre von Bonhoeffer und Elzholz, daß die psychischen Störungen und die Augenmuskellähmungen bei der sog. Poliencephalitis „durchaus gleichwertige Erscheinungen eines und desselben Prozesses" sind.

Erinnern wir uns weiter daran, daß Bonhoeffer, vorwiegend aus klinischen Gründen, dazu kam, die multiple Alkoholneuritis als Teilerscheinung ebendesselben Krankheitsprozesses aufzufassen, und daß die Erfahrung gelehrt hat, daß die Korsakowsche Psychose sich besonders häufig an günstig verlaufene Fälle von Wernickescher Poliencephalitis anschließt, so gewinnen die folgenden Mitteilungen aus der Literatur an Interesse.

H. Gudden schildert in seiner schon in der Einleitung erwähnten Arbeit fünf Fälle von multipler Alkoholneuritis, die mehr oder weniger ausgesprochen den Korsakowschen Symptomenkomplex darboten und (mit Ausnahme eines Falles) erst 1—9 Monate nach der Aufnahme zugrunde gingen. Er fand bei allen teils frische, teils ältere Hämorrhagien um den III. und IV. Ventrikel, ohne daß im Leben „Erscheinungen vorhanden gewesen wären, welche derartig ausgedehnte Affektionen hätten erwarten lassen"; außerdem aber fand er — neben anderen, hier nicht weiter zu erörternden Veränderungen — in wechselnder Menge ganz gleiche Blutungen in den Meningen, im Rückenmark und in den Muskeln. Die Hirnrinde war, wenigstens auf den von ihm untersuchten Stücken, in vier Fällen frei von herdartigen Veränderungen; nur im ersten Falle sah er „an zwei etwa $^1/_2$ cm voneinander entfernten Stellen, im Bereich der tieferen Schicht der großen Pyramidezellen alte Herde, die schon makroskopisch als 1 bzw. 1,5 mm lange helle Linien bemerklich sind.

Mikroskopisch stellen sich dieselben als filzige, von vielen feinen Gefäßen durchsetzte Narben dar, in deren Mitte grobes, glänzendes Blutpigment nebst mehreren im Zerfall begriffenen Pyramidenzellen aufgehäuft ist. Das Blutpigment verteilt sich auch noch weit in die Umgebung der Narben, besonders in die Richtung gegen die Hirnoberfläche hin." Dazu fand sich ein Erweichungsherd in der linken Insel, der die beiden oberen Drittel des G. longus zerstört hatte.

Thomsen beschreibt in einer zweiten Arbeit (aus dem Jahre 1890) drei Fälle von Alkoholneuritis. In dem ersten derselben fand er — wieder neben anderen Veränderungen — Blutungen resp. Pigmentanhäufung in verschiedenen peripheren Nerven; im dritten Falle sah er Hämorrhagien um den Aquaeductus Sylvii, in der Pia und in der Substanz des Rückenmarkes.

Erwähnt sei ferner, daß Wernicke in seinen beiden Fällen (II u. III) streifenförmige Blutungen in der Netzhaut je eines Auges beschreibt; auch sei daran erinnert, daß in unserem Falle sich eine kleine Blutung aus dem Lumen eines Astes der rechten Art. cerebri post. in die Media des Gefäßrohres fand [1]).

Ähnliches scheint zum mindesten für manche Fälle von Delirium tremens zu gelten. Wenigstens beschreibt Trömner sieben Fälle, bei denen er, zum Teil sehr zahlreiche, kapillare Blutungen in der Hirnrinde fand; dazu ist allerdings zu bemerken, daß drei seiner Fälle (I, IV u. VI) chronische Delirien waren.

Fast gleichzeitig mit Trömners Arbeit veröffentlichte Bonhoeffer pathologisch-anatomische Untersuchungen an zwölf Alkoholdeliranten. Er konnte nur bei dreien seiner Kranken im Zentralnervensystem überhaupt keine Blutungen nachweisen; fünfmal fand er mehr oder weniger zahlreiche Hämorrhagien in der Großhirnrinde, sechsmal um den Aquädukt (nur einer dieser Kranken hatte darauf hinweisende Symptome dargeboten) und dreimal im Kleinhirn. Dazu sei bemerkt, daß fünfmal in den Nieren sich Blutextravasate ins Gewebe oder aber rote Blutkörperchen in den Harnkanälchen nachweisen ließen. Bonhoeffer hebt die mikroskopische Kleinheit der Blutungen und ihre Frische ausdrücklich hervor. —

Diese Tatsachen lehren uns, daß kapillare Blutungen ein häufiger anatomischer Befund bei den akuten psychischen und nervösen Störungen der Gewohnheitstrinker sind. Sie finden sich in allen Teilen des Nervensystems, ebenso aber auch in der Haut und in inneren Organen. Wir werden bei dem Versuch einer Erklärung für das Auftreten dieser kapillaren Hämorrhagien schwerlich umhin können, Veränderungen in der Wand der feinsten Gefäße als eine der wichtigsten Ursachen heranzuziehen. Nach den Untersuchungen von Döllken [2]) lassen sich

---

[1]) Ich habe in letzter Zeit mehrmals bei Kranken mit Korsakowscher Psychose über den ganzen Körper ausgebreitete Petechien in der Haut beobachtet; in einem Falle waren Bauch, Brust und Beine wie gesprenkelt.

[2]) A. Döllken, Die körperlichen Erscheinungen des Delirium tremens. Leipzig 1901.



auf der Akme des Deliriums solche feinen Petechien bei manchen Individuen experimentell erzeugen; es genügt eine Abschnürung des Armes mit dem Sphygmomanometer während drei Minuten, um sie an der Haut der Beugeseite des Ober- und Unterarmes hervorzurufen; bei denselben Patienten mißlang der Versuch stets nach Ablauf des Deliriums, selbst wenn die Umschnürung bis zu 18 Minuten ausgedehnt wurde. Das würde darauf schließen lassen, daß die Neigung zu Blutaustritten während des Deliriums besonders groß ist; aber sie ist auch außerhalb der akuten Zeiten bei chronischen Trinkern vorhanden; spontan auftretende Petechien kann man noch im späteren Verlauf einer Korsakowschen Psychose beobachten, und bei Alkoholisten ohne alle akuten Erscheinungen ist es mir mehrmals aufgefallen, daß sich beispielsweise bei Sensibilitätsprüfungen an der Stelle jedes Nadeleinstiches solch eine kapillare Blutung bildete.

Daß bei diesen in den verschiedensten Teilen des Körpers auftretenden Blutungen entzündliche Vorgänge eine Rolle spielen, dafür spricht weder die klinische Erfahrung noch der anatomische Befund. Vielmehr deutet alles darauf hin, daß das Primäre degenerative Vorgänge an der Gefäßwand infolge der chronischen Intoxikation sind. Setzen dann irgendwelche akuten Schädigungen, über welche wir nichts Genaueres wissen, ein, so treten unter Umständen kapillare Blutungen auf. Diese Blutungen werden wir wahrscheinlich nur als den anatomischen Ausdruck einer besonders schweren Läsion aufzufassen haben. Sie können bei leichteren Erkrankungen fehlen. Zweifellos werden stets außer ihnen noch anderweitige Gewebsveränderungen vorhanden sein.

Die Analogie dieser Blutungen in den anderen Organen mit denen im Gehirn und im verlängerten Mark liegt auf der Hand. Das Gehirn ist für sie nur eine besondere Prädilektionsstelle und ein Ort, an welchem sie schon in kleiner Zahl schwere klinische Erscheinungen hervorrufen können.[1])

[1]) Nach Niederschrift dieser Arbeit (Sommer 1904) ist ein Aufsatz von Spielmeyer (Über die Prognose der akuten hämorrhagischen Polioencephalitis, Zentralbl. f. Nervenh. u. Psych., November 1904) erschienen. Sp. berichtet darin u. a. über die Untersuchung eines eigenen Falles und kommt bezüglich der Blutungen zu einer der hier vertretenen ganz ähnlichen Auffassung. Nur zu zwei Punkten der Spielmeyerschen Ausführungen möchte ich Stellung nehmen. Sp. berichtet bei Schilderung der Präparate seines Falles: „Überall in der Gegend der Hämorrhagien ein enormer Gefäßreichtum, überall zahlreiche, strotzend gefüllte Gefäße von präkapillarem Typus. Stellenweise deutliche Sprossenbildung und hirschgeweihähnliche Verästelungen der Gefäße.“ In der Besprechung äußert er dazu die Auffassung, „daß die Gefäßwucherung ein wesentliches Charakteristikum der Polioencephalitis



Die Gesamtheit der angeführten Beobachtungen und Überlegungen muß unsere Auffassung von der nosologischen Stellung der Poliencephalitis haem. sup. ac. im Sinne der Bonhoefferschen Ausführungen verschieben: Der chronische Alkoholmißbrauch verursacht u. a. Gefäßveränderungen; unter Umständen, welche wir noch nicht näher kennen, wohl aber stets zusammen mit einer allgemeinen schweren Schädigung des Gehirns, treten im Gehirn akut kapillare Hämorrhagien auf; diese Blutungen rufen an ge-

---

ist". Weiter heißt es: „Die vermehrte Vaskularisation hat ihre Ursache im chronischen Alkoholismus.... Gewisse chronische Vergiftungen, speziell der Alkoholismus, haben nicht allein Gefäßwanddegenerationen zur Folge, sondern führen auch zu allgemeinen Gefäßwandektasien und Gefäßneubildungen." Die letzten beiden Sätze widersprechen durchaus meinen Erfahrungen bei chronischem Alkoholismus. Gefäßneubildung gehört nicht zu den Befunden in den Zentralorganen von Trinkern; es ist dies gerade eines der wesentlichen Unterscheidungsmerkmale beispielsweise gegenüber der Paralyse. Wohl aber finden sich solche jungen Sprossen auch in dem hier geschilderten Falle überall in der Umgebung der punktförmigen Hämorrhagien; sie fehlen nur dort, wo die Blutungen erst ganz frisch sind. Diese Gefäßneubildungen in der Umgebung der kleinen Herde in direkten ursächlichen Zusammenhang mit dem chronischen Alkoholismus zu bringen, liegt meines Erachtens kein Grund vor, denn wir sehen in der Umgebung jeder Blutung, mag sie bedingt sein, durch was es nur immer sei, sobald die reparatorischen Vorgänge beginnen (also nach 1—2 Tagen), daß von dem erhalten gebliebenen Gewebe der Umgebung die Gefäßschlingen sich gegen den Herd hin vorschieben und in ihn eindringen; sie liefern die beim Abbau tätigen Körnchenzellen und die für den ersten Ersatz nötigen Bindegewebselemente. Daß sich hierbei die Blutungen der „Polioencephalitis" anders verhalten wie sonst Hämorrhagien, habe ich weder bei dem oben beschriebenen Fall noch bei später untersuchten jemals sehen können. Ich betone das, weil es mir wichtig erscheint, hervorzuheben, daß auch in dieser Hinsicht die poliencephalitischen Blutungen sich in nichts von anderen unterscheiden. — Was ich sonst von Gefäßveränderungen bei Alkoholikern gesehen habe, sind stets solche regressiver Art; sie sind immer zu finden und meist sogar recht hochgradig.

Zweitens sagt Spielmeyer, er sei sich wohlbewußt, „daß fließende Übergänge auch die von uns hier umgrenzte Polioencephalitis Wernickes mit den anderen Encephalitisformen verknüpfen". Zu dieser Annahme scheinen mir unsere bisherigen Kenntnisse von diesen Dingen nicht genügend Anhaltspunkte zu geben. In dem einen Falle sind das heute anatomisch Nachweisbare lediglich Blutungen und die Reaktion des normalen umgebenden Gewebes darauf, im anderen Falle handelt es sich um entzündliche Vorgänge, über deren histologische Charakteristika allerdings zurzeit die Anschauungen noch weit auseinandergehen. Als einziges Bindeglied könnte man meines Erachtens nur anführen, daß auch bei Entzündungen Blutungen auftreten können. Jedoch diese Blutungen sind etwas Sekundäres, sie gesellen sich zu den entzündlichen Veränderungen hinzu und können im histologischen Bilde leicht von diesen abgetrennt werden. Obenein überschätzt man wohl im allgemeinen die Häufigkeit von Hämorrhagien bei Encephalitiden. In den — allerdings wenig zahlreichen — Fällen echter Encepalitis, die ich zu sehen Gelegenheit gehabt habe, spielten sie nur eine sehr untergeordnete Rolle; anderseits haben sich bei all den Fällen, die mir von Klinikern und Anatomen als „hämorrhagische Encephalitis" übergeben worden sind, bisher histologisch stets nur Hämorrhagien (in die Gefäßscheiden oder ins Gewebe) feststellen lassen, nie echte entzündliche Veränderungen; meist handelte es sich dabei um embolische oder thrombotische Prozesse. Das hat mich dazu geführt, mit der makroskopischen Diagnose auf hämorrhagische Encephalitis recht vorsichtig zu sein.

eigneten Stellen Herdsymptome hervor; kommt es in der Gegend der Augenmuskelkerne zu stärkeren Hämorrhagien, so resultiert aus dem Nebeneinander dieser Herdsymptome mit zerebralen Allgemeinerscheinungen das Bild der Wernickeschen Poliencephalitis.

Damit verliert diese Erkrankung den Charakter eines selbständigen Krankheitsprozesses; sie stellt eine Symptomengruppe dar, welche durch besondere Lokalisation der anatomischen Veränderungen ihre spezielle Färbung erhält.

Die Gegend unter der Vierhügelplatte ist eine Prädilektionsstelle für das Auftreten dieser anatomischen Veränderungen.

Erklärung der Tafeln.

Tafel XVIII.

Aus einem Querschnitt durch die Haube dicht hinter der Vierhügelplatte. Fixierung in 96 % Alkohol, Zelloïdineinbettung, Färbung mit Thionin. Mikrophotographie mit Objektiv Zeiß AA.

Aus dem unteren Zipfel des Bindearmes. 4 „poliencephalitische“ Herde I, II, III, IV, bestehend aus Gitter- und Gliazellen. Über Einzelheiten s. im Text S. 155.

Tafel XIX.

Mikrophotographie aus demselben Schnitt wie Taf. XVIII, bei der gleichen Vergrößerung. Aus dem Gebiet der medialen Schleife. Enthält gleichfalls 4 Herde, I—IV. Einzelheiteu s. im Text S. 156.

Tafel XX.

Zeichnungen nach Nißl-Präparaten bei Zeiß Homog. Immersion 2.0, Ap. 1.30. Komp. Okular 4.

Fig. 1. Aus einem frischen Herd, Schnitt durch die Haubengegend hinter der Vierhügelplatte. In rote Blutkörperchen eingebettete Gitterzellen und Ganglienzellen.

2—7 und 9 = Gitterzellen.

1 = regressiv veränderte Gitterzelle.

8, 11 = Nervenzellen.

Fig. 2. Aus demselben Schitt wie Fig. 1. Etwas älterer Herd. Nur wenige rote Blutkörperchen (durch gelbe Ringe bezeichnet). Das zerstörte Gebiet wird umschrieben durch drei Linien, welche die Buchstaben A, B und C verbinden. Nach unten von AB Wall von gewucherten Gliazellen (29, 32—34, 39), ähnliche Elemente links von AC (6, 41, 43a). Gitterzellen im Herde bei 7, 10, 12, 16; außerdem an verschiedenen Stellen Teile von Gitterzellen (14, Gegend um 40). Ganglienzellen bei 9, 38, 38a, 44. Kapillaren von gewöhnlichem Aussehen bei 1, 21, 30, 46; Kapillaren mit verdickten Wänden bei 39a, 42a, 43, 43a. Bei 25 ein Gefäß mit wuchernden Endothelien.

Fig. 3. Aus demselben Schnitt wie Fig. 1. Regressiv veränderte Kapillare; blasse, unregelmäßig begrenzte Endothelkerne (2, 3), im Protoplasmaleib kleine Vakuolen und Pigment. 1 = adventitiales Element, das gleichfalls Pigment enthält.

Fig. 4. Aus einem Schnitt durch die Brücke. Gefäß im Wucherungszustand, aus der Umgebung eines Herdes.

a = gröbere Kapillare, von der unten eine feinere Kapillare (b) abgeht. a ist in der unteren Hälfte im Flächenschnitt getroffen; hier dichtgedrängte wuchernde Endothelzellen. Die Endothelzellen von b regressiv verändert, namentlich 7. Adventitialzellen bei 1, 4, 12, 13; 6 = ein progressiv verändertes adventitielles Element. Um beide Gefäße herum artifizielle Schrumpfräume (mit 2, 5, 9 bezeichnet).

Literatur.

1. Boedecker, Zur Kenntnis der ak. alk. Ophthalmoplegien. Arch. f. Psych. XXVII, S. 810. 1895.

2. Bonhoeffer, Die akuten Geisteskrankheiten der Gewohnheitstrinker. Jena 1901.

3. Bonhoeffer, Patholog.-anatom. Untersuchungen an Alkoholdeliranten. Monatsschr. f. Psych. u. Neur. Bd. V, S. 265. 1899.

4. Cassirer, Die akuten und subakuten entzündlichen Prozesse in der Med. oblong. und im Pons. In: Handbuch der pathol. Anatomie des Nervensystems von Flatau, Jakobsohn und Minor, S. 622. 1904.

5. Eisenlohr, Ein Fall von ak. hämorrh. Encephalitis. Deutsche medizin. Wochenschrift 1892.

6. Friedmann, Zur Lehre, insbesondere zur pathologischen Anatomie der nicht-eitrigen Encephalitis. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. XIV, 1898.

7. Goldscheider, Ein Fall von primärer akuter multipler Encephalitis. Charité-Annalen 1892.

8. H. Gudden, Klin. und anat. Beiträge zur Kenntnis der mult. Alkoholneuritis usw. Arch. f. Psych. XXVIII, S. 643. 1896.

9. Hoffmann, Über einen Fall von allgemeiner Alk.-Lähmung usw. Neurol. Zentralblatt XIV, S. 618. 1895.

10. Jakobaeus, Über einen Fall von Polioencephalitis haem. sup. (Wernicke). Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. V, S. 334. 1894.

11. Kaiser, Zur Kenntnis der Poliencephalomyelitis acuta. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. VII, S. 359. 1895.

12. Kojewnikoff, Ophthalmoplégie nucléaire. Le Progrès médical 1887.

13. Nißl, Über einen Fall von Geistesstörung bei einem Hunde. Arch. f. Psych. XXXIII, Heft 2. 1900.

14. Nißl, Referat über Schmaus. Zentralblatt für Nervenheilk. und Psych. XXVI, S. 88. 1903.

15. Raimann, Beiträge zur Lehre von den alkohol. Augenmuskellähmungen. Jahrb. für Psych. XX, S. 36. 1901.

16. Schüle, Ein Beitrag zu den akut entstehenden Ophthalmoplegien. Arch. f. Psych. XXVII, S. 295. 1895.

17. Thomsen, Zur Pathologie u. path. Anat. der akuten kompleten alhohol. Augenmuskellähmung. Arch. f. Psych. XIX, S. 185. 1888.

18. Thomsen, Zur klinischen und pathol. Anatomie der multiplen „Alkohol-Neuritis". Arch. f. Psych. XXI, S. 806. 1890.

19. Trömner, Pathol.-anat. Befunde beim Delirium tremens usw. Arch. f. Psych. XXXI, 1898.

20. Wernicke, Lehrbuch der Gehirnkrankheiten II, S. 229. 1881.

21. Wilbrand und Sänger, Die Neurologie des Auges. Handbuch I, 1900.

22. Zingerle, Beiträge zur Klinik u. pathol. Anatomie der akuten Ophthalmoplegien. Monatsschr. f. Psych. u. Neur. II, S. 177. 1897.

23. Spielmeyer, s. S. 168 Anm. 1.

Experimentelle Beiträge zur Lehre der Phagozytose der Hirnrindenelemente.

Von Dr. Edm. FORSTER,
Assistent der psychiatrischen und Nervenklinik in Berlin.

Mit Tafel XXI.

Die Versuche wurden unternommen, um zu erfahren, in welcher Weise die Fortschaffung von fremden Elementen innerhalb der Hirnrinde statthat. Es schien dabei von Wichtigkeit, nicht nur die Zellen zu studieren, die zunächst in Aktion treten, sondern auch festzustellen, wo die eingeführten Elemente definitiv abgelagert würden, um daraus Schlüsse ziehen zu können über die Anordnung des Säftestromes.

Die Experimente wurden in derselben Weise, wie dies schon von Cerletti[1]) gemacht worden ist, ausgeführt.

Echte chinesische Tusche wurde fein in Wasser zerrieben und sterilisiert. Von dieser Flüssigkeit wurde unter strenger Beobachtung der Asepsis Kaninchen eine kleine Menge mittelst Pravazscher Spritze in die Großhirnrinde eingespritzt. Die Einspritzung wurde in der Weise vorgenommen, daß nach Spaltung der Haut mittelst Trepans eine kleine, runde Scheibe aus dem knöchernen Schädeldach entfernt und dann durch die nun freiliegende Dura mit der gefüllten Spritze eingestochen wurde. In geringer Tiefe wurde dann eine kleinere Menge der Tusche entleert. Manchmal wurde auch mittelst eines kleinen Bohrers mit elektrischem Antrieb durch Haut und Knochen einzeitig ein kleines Loch gebohrt (wie bei dem Verfahren bei Schädelbohrungen nach Neißer) und dann durch dieses feine Loch die Tusche in gleicher Tiefe eingespritzt.

Die so behandelten Tiere wurden nach verschiedenen Zeiten, zwischen 6 Stunden und 12 mal 24 Stunden, getötet.

---

[1]) Annali dell' Istituto psichiatrico della R. Università di Roma I, 1902.

Die Tiere wurden mittelst Strangulation getötet, um eine möglichst geringe Zellveränderung durch den Akt des Tötens hervorzurufen.

Das Hirn wurde in 96% Alkohol gehärtet. Ein Teil wurde jeweils ohne Einbettung geschnitten und mit Nißlscher Methylenblau-Seifenlösung gefärbt; ein anderer Teil wurde eingebettet in Zelloidin und mit verschiedenen Mitteln, Kresylviolett, Thionin, Toluidinblau, oder auch mit van Gieson und Weigertscher oder Heidenhainscher Kernfärbung gefärbt.

Bei der Beschreibung der mikroskopischen Bilder will ich mich auf das für meine Zwecke Notwendigste beschränken und auf die durch die Verletzung des Stiches bedingten Verän[illegible] rungen — die als bekannt gelten können — nur so weit einge[illegible] als unbedingt erforderlich ist.

Bei der Betrachtung eines Präparats, das von einem 2[illegible] den nach der Injektion getöteten Tiere stammt, bietet sic[illegible] folgendes Bild dar.

Im Stichkanal selbst finden sich noch größere [illegible] klumpen. In etwas weiterer Entfernung, wo nicht mehr [illegible] Raum mit zertrümmertem Gewebe und zerfallenen Leuko[illegible] angefüllt ist, zeigt sich eine bemerkenswerte Anordnun[illegible] Tusche. Es läßt sich unzweifelhaft feststellen, daß die injizierten Tuschepartikelchen bis in ziemlich bedeutende Entfernung vom Einstichkanal in Form eines deutlichen, feinmaschigen Netzwerkes angeordnet sind.

Neben dieser Gesamtanordnung zeigen die verschiedenen Zellen der Rinde ein verschiedenes Verhalten der Tusche gegenüber.

Einzelne wenige Ganglienzellen — und diese liegen meist ganz nahe der Verletzung — scheinen ganz schwarz durch die massenhaft in ihnen abgelagerte Tusche. In den meisten aber finden sich nur spärliche feinste Tuschekörnchen; andere, durch die Verletzung direkt in Mitleidenschaft gezogene Ganglienzellen sind vollkommen frei von Tusche. Alle durch die Verletzung oder durch Tuscheaufnahme beteiligten Ganglienzellen zeigen, wie selbstverständlich ist, schwere Veränderungen der färbbaren Substanzportionen.

Die Glia zeigt schon eine deutliche Reaktion. Sie befindet sich teilweise schon in bedeutender Wucherung, und schon auf den ersten Blick kann man erkennen, daß ihr der Löwenanteil an der Tuscheaufnahme zufällt.

Während es in der direkten Umgebung des Stichkanals oft schwer ist, die einzelnen Elemente auseinanderzuhalten, gelingt dies schon in kurzer Entfernung von diesem sehr gut.

Hier fallen zunächst große, durch die Aufnahme massenhafter gröberer und feinerer Tuschekörnchen schwarz erscheinende Elemente auf.

Bei genauerer Betrachtung findet man den ziemlich dunklen, sich aber gegen die Tuschekörnchen immer noch deutlich hell abhebenden Kern, der sich durch die Anwesenheit vieler randständiger und einiger zentraler Kernkörperchen als Gliakern erweist. Man kann nun auch erkennen, daß die ursprünglich oval erscheinende Zelle viele Ausläufer hat, die sich durch die Anwesenheit feinster Tuschekörnchen auf bedeutende Länge verfolgen lassen, und die sich in dem oben beschriebenen Netzwerk von Tuschekörnchen verlieren.

Daneben befinden sich viele große, sehr blasse, mit vielen kleinen Kernkörperchen versehene Kerne, wie sie wuchernden Gliazellen eigentümlich sind. Durch einen feinsten Staub von Tuschepartikelchen ist hier das Protoplasma kenntlich gemacht, und oft auf ganz bedeutende Strecken lassen sich durch die Tuschekörnchen die meist sehr feinen Ausläufer verfolgen, bis auch sie sich in dem Netzwerk verlieren.

Weiter sieht man einzelne kleine, dunkelgefärbte, manchmal runde, manchmal mehr eckige Kerne, ähnlich denen, wie sie bei sich rückbildenden Gliazellen nach erfolgter Faserproduktion, z. B. in der Randschicht, vorkomemn. Das Protoplasma scheint bei ihnen fast nur in Ausläufern angeordnet zu sein, die nicht übermäßig lang sind und ebenfalls durch die Anwesenheit meist gröberer Tuschekörnchen deutlich sichtbar gemacht werden.

Neben diesen Formen, zwischen denen alle Übergänge vorkommen, verdienen die Trabantzellen besondere Beachtung.

Betrachten wir eine Ganglienzelle, die annähernd in dem Abstande eines Gesichtsfeldsdurchmessers vom Stichkanal entfernt liegt und einige wenige Tuschekörnchen enthält. Da diese Zelle selbstverständlich geschädigt ist, kann es nicht wundernehmen, daß auch die Trabantzelle eine Reaktion zeigt. Ihr Kern ist nicht deutlich verändert, dagegen erweist sich der Protoplasmaleib deutlich vergrößert, und sich schnell verjüngende Fortsätze lassen sich weiter als gewöhnlich verfolgen.

Zwei Fortsätze überlagern die Ganglienzelle. Im Gegensatz nun zu der Ganglienzelle ist der Glialeib mit gröberen und feineren Tuschekörnchen vollgespickt. Von einigen über der Ganglienzelle gelegenen Tuschekörnchen ist es nicht mit Sicherheit zu sagen, ob sie der Ganglienzelle oder den Gliafortsätzen angehören.

Bei einer anderen Ganglienzelle sehen wir zunächst nur manifeste Veränderungen der färbbaren Substanzportionen. Neben und teilweise über ihr liegt eine wuchernde Gliazelle, der Kern ist blaß und vergrößert, das Protoplasma ist vermehrt, und Ausläufer, die teilweise die Ganglienzelle verdecken, sind sichtbar. Überall in dem Gliaprotoplasma sind feine Tuschekörnchen abgelagert. Wo die Gliafortsätze die Ganglienzelle überlagern, ist aus der spitz zulaufenden Anordnung der Tuschepartikelchen zu ersehen, daß diese in der Gliazelle liegen. Bei einigen allerdings ist es zweifelhaft, und bei vier Körnchen kann aus ihrer Lage mit Sicherheit geschlossen werden, daß sie im Ganglienzellenprotoplasma liegen.

Bei wieder einer anderen Ganglienzelle sehen wir den Hauptprotoplasmafortsatz mit vielen Tuschepartikelchen angefüllt; daneben liegt eine Gliazelle, deren Kern nicht sichtbar ist, deren Leib aber deutlich vergrößert und deren Fortsätze verlängert sind. Leib und Fortsätze sind schwarz durch die Ablagerung massenhafter Tuschekörnchen; zwei besonders angefüllte umklammern den Protoplasmafortsatz der Ganglienzelle, der die meisten Tuschekörnchen enthält. Öfter treffen wir folgendes Bild an: Über dem Schattenbild einer zugrundegehenden Ganglienzelle liegen 3, 4 oder mehr in Wucherung befindliche Gliazellen. Das Protoplasma der letzteren überragt weit die Ganglienzelle. In dem Zelleib und den Fortsätzen der gewucherten Gliazellen sind reichlich Tuschekörnchen abgelagert. Durch Drehen der Mikrometerschraube kann man sich leicht überzeugen, daß diese im Niveau der Gliazellen und nicht in der Ganglienzelle gelegen sind.

Öfters auch, im Bereich der Verletzung selber, finden sich Zellen, die derartig mit Tuschekörnchen vollgepfropft sind, daß es unmöglich ist, ihre Natur festzustellen. Aus ihrer Form aber ist in manchen Fällen doch zu entnehmen, daß es sich um Ganglienzellen handeln muß. Gelegentlich kann man danebenliegende Gliazellen (Trabantzellen) erkennen, die noch keine Zeichen der Wucherung darbieten und auch keine oder nur wenig Tusche-

körnchen enthalten. Wie schon gesagt, finden sich diese Bilder nur dort, wo die großen Verheerungen angerichtet worden sind.

In der Umgebung der Einstichöffnung ist die Pia etwas verdickt, vielleicht um das Dreifache ihres normalen Durchmessers. Sie ist dort derartig mit Tuschekörnchen angefüllt, daß man einzelne Zellen überhaupt nicht unterscheiden, sondern nur eine dicke schwarze Schicht erkennen kann. Verfolgt man die Pia weiter mit dem Mikroskop, so nimmt die Vollpfropfung mit Tusche mehr und mehr ab, je weiter man sich von der Einstichöffnung entfernt. Die Pia erscheint kaum mehr verdickt, enthält aber Tuschekörnchen noch in ganz bedeutender Menge, so daß sie bei schwacher Vergrößerung wie schwarz bestäubt erscheint. In der Nähe der Gefäße tritt jeweils noch eine bedeutende Verdickung auf. Bei etwas größeren Gefäßen erreicht diese einen so bedeutenden Grad, daß sie schon mit bloßem Auge als dunkel erscheinende Auftreibung erkannt werden kann. Da hier die Tuscheablagerung nicht mehr so bedeutend ist, daß sie die Zellbilder verdeckt, werde ich eine solche Stelle zur Beschreibung wählen.

Die großen Piazellen zeigen sich bedeutend vermehrt. Sie besitzen ein reichliches Protoplasma und enthalten alle einen feinsten Staub von Tuschepartikelchen. An der Oberfläche liegen sie dicht aneinander; bald aber, nach den Gefäßen zu, weichen sie weit auseinander und geben anderen Zellen zwischen sich Platz. Noch mehr nach der Tiefe zu nehmen sie immer mehr ab und verschwinden ziemlich ganz unter der Menge andersgearteter Zellen. Während sie an der Oberfläche nur den schon erwähnten geringen feinen Tuschestaub enthalten, nimmt ihr Tuschegehalt in der Tiefe zu. Sie enthalten dort öfters eine ganz beträchtliche Anzahl auch gröberer schwarzer Körnchen.

Als Hauptträger der Tusche aber fallen andere Zellen auf, nämlich kleine runde Zellen, die fast ganz von ihrem dunkelgefärbten Kern, der mehrere, meist randständige Kernkörperchen enthält, ausgefüllt sind. Der Protoplasmasaum ist sehr schmal und meistens pechschwarz gefärbt durch die in ihm enthaltene Tusche. Neben diesen Zellen kommen andere, etwas größere vor. Sie zeigen dieselben Eigenschaften des Kernes, haben etwas mehr Protoplasma, das an der Peripherie etwas dunkler gefärbt erscheint, und enthalten meist weniger, in einzelnen Fällen auch gar keine Tusche. Öfters kann man erkennen, daß die Zelle nicht vollständig rund ist, sondern ein oder zwei kurze Fort-

sätze besitzt. Diese zeigen dann, falls es nicht durch die Tusche verdeckt wird, an der Peripherie eine deutliche dunklere Färbung. Weiterhin kommen vereinzelt echte Plasmazellen vor, die deutlich alle Charakteristika zeigen: den exzentrisch gelegenen Kern, die randständigen Kernkörperchen, das an der Peripherie deutlich gefärbte Protoplasma. Fast alle zeigen deutliche Fortsätze. Sie enthalten meist sehr wenig, in den meisten Fällen keine Tusche.

Zwischen diesen Zellen liegen viele andere, deren Herkunft aus den Gefäßen ganz unzweifelhaft ist. Es sind große Zellen mit dunkelgefärbtem Kern, der manchmal eine hufeisenförmige, manchmal eine spiralig-wulstige Form zeigt, manchmal auch nur eine einfache Einknickung. Diese Zellen enthalten sehr oft gar keine Tusche; nur manchmal ist eine größere Tuscheportion in ihnen angesammelt. Zwischen diesen liegen auch viele polynukleäre Leukozyten mit gut erhaltenen Kernen. Zugrunde gegangene Formen kommen nicht vor. Auch sie enthalten verhältnismäßig wenig Tuschekörner. Diese beiden letzteren Zellformen finden sich nur in der Nähe von Gefäßen, jedoch fehlen sie auch in der Umgebung vieler kleinerer Gefäße. Dazwischen liegen viele kleine, langgestreckte Bindegewebszellen, die sehr oft gar keine, in einzelnen Fällen wenig, in anderen auch sehr viel Tusche enthalten.

Die Gefäße in der Nähe der Verletzung zeigen folgendes Verhalten. Schon bei schwacher Vergrößerung zeigt sich in der Umgebung sämtlicher etwas größerer Gefäße auch in weiterer Entfernung von der Verletzung ein schwarzer Puder von Tusche.

Bei der Betrachtung mit Ölimmersion ergibt sich, daß die Tusche hauptsächlich in den Elementen der Gefäßscheiden angesammelt ist. Wir finden die diese bildenden platten Zellen mit Tuschekörnchen beladen. Dazwischen sind teils mehr, teils weniger Elemente angehäuft, wie wir sie schon in der Nähe der Gefäße der Pia beschrieben haben. Es überwiegen hier über die Lymphozyten die großen einkernigen Leukozyten. Am Rande der Adventitialscheiden kommen auch Kerne vor, die Gliazellen anzugehören scheinen, weiter auch vereinzelte Plasmazellen, ganz selten einmal eine Mastzelle. Polynukleäre Leukozyten finden sich nicht. Die Tusche liegt am dichtesten in den Adventitialzellen, besonders in denjenigen, die direkt der Muskulatur anliegen. Jedoch enthalten auch die anderen Elemente reichlich Tusche; nur in den Plasma- und Mastzellen findet sie sich nur

ganz ausnahmsweise.[1]) In den Muskelzellen ist niemals auch nur das feinste Tuschekörnchen nachzuweisen; auch in den Zellen der Intima findet sich keine Tusche. Nicht bei allen mittleren und größeren Gefäßen findet sich die oben beschriebene Anhäufung in den Gefäßscheiden; bei den kleineren Gefäßen fehlt sie regelmäßig. Dort sind nur die Adventitialzellen schwarz von Tusche; in der dünnen Muscularis und der Intima ist keine Tusche. Bei größeren Venen finden wir die gleiche Zellanhäufung und Tuscheverteilung wie bei den mittleren Arterien; nur fehlen die großen, einkörnigen Leukozyten fast ganz. Tuschekörnchen lassen sich hier auch in den Zellen der Intima nachweisen.

Auch in den Endothelzellen der Kapillaren liegt Tusche in feinen Körnchen abgelagert.

In diesem Präparat enthalten die Zellen des Plexus choreoideus Tusche, da die Verletzung gerade bis an ihn durchgedrungen ist. Die sekretorischen Parenchymzellen sind gleichmäßig mit einem feinen Tuschestauub versehen; die Bindegewebszellen enthalten keine Tusche; dazwischen liegen große, runde Zellen, deren Leib durch die massenhaft in ihnen enthaltene Tusche pechschwarz gefärbt erscheint, und die deshalb nicht näher zu identifizieren sind.

In den Ependymzellen ist ebenfalls Tusche enthalten; sie findet sich dort nicht regelmäßig; viele Zellen enthalten gar keine, andere nur wenig; in einzelnen sind größere Klumpen angesammelt.

2 mal 24 Stunden nach dem Eingriff ist die netzförmige Anordnung der Tusche nicht mehr so deutlich wahrzunehmen. In den Gegenden, wo Gewebszertrümmerungen stattgefunden haben, sind zwar noch vielfach einzelne Körner und auch noch größere Tuscheklumpen freiliegend anzutreffen, der größere Teil aber ist in Zellen aufgenommen. Die Ganglienzellen zeigen fast das gleiche Verhalten wie in dem ersten Präparate; nur sind Bilder von ganz mit Tusche angefüllten Zellen hier weniger oft anzutreffen; dagegen findet man mehr Ganglienzellen, die bedeutende regressive Veränderungen zeigen. Über diesen liegen dann große, mit Tuschekörnchen angefüllte Gliazellen, deren Fortsätze sehr

[1]) Es kommen auch ziemlich viel Tuschekörnchen vor, die frei, außerhalb der Zellen liegen.

weit zu verfolgen sind. Neben und über anderen Ganglienzellen, deren regressive Veränderungen weniger ausgesprochen sind, liegen oft viele Gliakerne von verschiedener Größe und Färbung. Einzelne sind klein, eckig und dunkel; an ihnen kann man nur einen geringen Protoplasmasaum erkennen. Daneben liegen etwas größere Kerne. Diese sind heller und zeigen kleine Protoplasmafortsätze. Daran stoßen größere Zellen mit ziemlich weit verfolgbaren Protoplasmafortsätzen und meist ovalem, nicht sehr hellem Kern. Nur diese letzteren enthalten einzelne Tuschekörner.

Außerordentlich häufig findet man Gliazellen, deren Zellleib eine ganz bedeutende Ausdehnung besitzt. Sie enthalten meist sehr viele gröbere und kleinere Tuschekörnchen, und ihre Fortsätze werden durch diese oft erstaunlich weit sichtbar gemacht.

Das Bild der Pia zeigt schon eine erhebliche Veränderung. In der Umgebung der Gefäße ist zwar noch eine bedeutende Verdickung nachweisbar. Diese beruht aber fast ausschließlich auf einer Vermehrung der eigentlichen Piaelemente. Neben den großen Piazellen mit ihrem großen, runden, blassen Kern finden sich viele kleinere, spindelförmige, bindegewebige Zellen mit dunkler gefärbtem, ovalem Kern. Auf den ersten Blick scheinen Exsudatzellen ganz zu fehlen. Bei genauerer Musterung aber finden sich zwischen den anderen Zellen doch einzelne große Leukozyten, deren einziger, großer, runder Kern meist eine Einknickung zeigt. Einzelne von diesen haben in ihrem Protoplasmasaum eine deutliche Körnung. Sucht man etwas, so kann man vielfach auf Lymphozyten stoßen. Man trifft dann auch die schon in dem ersten Präparat beschriebenen Zellen an, deren Kern dem der Lymphozyten gleicht, deren Protoplasma aber vermehrt und an der Peripherie dunkel gefärbt ist. Ganz selten einmal stößt man auch auf eine echte, kleine Fortsätze zeigende Plasmazelle. Mastzellen wurden nie angetroffen.

Die Tusche ist unregelmäßig verteilt. Viele Zellen enthalten gar keine. In den meisten Piazellen befindet sich ein feiner Staub von Tusche; einzelne sind prall mit Tuschekörnern angefüllt. Mehr Tusche enthalten die spindelförmigen Zellen. In fast allen liegen viele grobe, schwarze Körner. Die Exsudatzellen enthalten nur ausnahmsweise wenige Tuschekörnchen.

Ähnlich wie bei der Pia sind auch die Veränderungen an den Gefäßen. Lymphozyten sind nur mehr in einzelnen Gefäßen in

geringer Zahl anzutreffen. Selten sind Plasmazellen. Polynukleäre Leukozyten fehlen ganz, einkernige sind nur mehr ganz ausnahmsweise anzutreffen. Die Adventitialzellen erscheinen etwas vermehrt. In ihnen allen sind feinste Tuschekörnchen in mäßiger Zahl abgelagert; auch hier scheint die der Muscularis direkt angelagerte Schicht am bevorzugtesten zu sein. Die Muskelzellen enthalten niemals Tusche.

In den kleinsten Venen und Kapillaren finden sich die Adventitial- und Endothelzellen teilweise prall mit Tuschekörnchen angefüllt. Die Plexuszellen bieten annähernd dasselbe Bild wie das erste Präparat. Auch in diesem Präparat hatte die Verletzung noch gerade den Plexus mitbetroffen. Die Ependymzellen enthalten weniger Tuschekörnchen als im zuerst beschriebenen Schnitt.

In dem Präparat 3 mal 24 Stunden nach der Verletzung findet sich keine außerhalb der Zellen gelegene Tusche mehr. Außerdem ist es charakteristisch durch das massenhafte Auftreten von Körnchenzellen.

In Ganglienzellen ist nur mehr ganz ausnahmsweise Tusche nachweisbar.

Unter den Gliazellen finden sich sehr viele regressive Formen, dagegen fehlen die Zellen mit großem, blassem Kern und stark vermehrtem Protoplasma fast ganz. In vielen Gliazellen ist eine bedeutende Menge Tusche vorhanden. Es läßt sich feststellen, daß ein Teil der Zellen, die als Körnchenzellen imponieren, Gliazellen sind. Ihre Form ist etwas unregelmäßig, das Protoplasma zeigt eine maschenförmige, den Gitterzellen ähnliche Anordnung, kleinere Fortsätze sind nachweisbar, und der Kern läßt sich als Gliakern identifizieren. Der Gehalt an Tusche ist ein ziemlich bedeutender.

In dem Gebiete der Verletzung fällt eine bedeutende Neubildung von Gefäßen auf. In einem Teil der neugebildeten Gefäßsproßzellen sind Tuschekörnchen vorhanden. Oft kann man an solchen Zellen eine Vermehrung des Protoplasmas nachweisen, das dann eine gitterförmige Anordnung erkennen läßt. Diese Gebilde sind dadurch langgezogenen Gitterzellen außerordentlich ähnlich. Daneben liegen viele freie echte Gitterzellen, die meistens in ziemlich bedeutender Menge Tuschekörner enthalten. Einzelne Gitterzellen aber und auch verschiedene Gefäßsprossen enthalten keine Tusche.

Die Verdickung der Pia ist bedeutend geringer. Leukozyten

fehlen gänzlich. Zwischen den großen, platten Piazellen und den Spindelzellen sind ganz vereinzelt Lymphozyten und diesen ähnliche Zellen mit vermehrtem Protoplasma zu finden. Ein einzelnes Mal findet man auch eine Plasmazelle. Die Tusche ist meistens in den Piazellen angesammelt, sie findet sich aber auch in manchen Spindelzellen, und einige Lymphozyten enthalten ebenfalls einzelne Körner.

In den Gefäßscheiden fehlen, mehr noch wie im vorigen Präparat, die Exsudatzellen fast gänzlich. Nur hie und da ist einmal ein Lymphozyt anzutreffen. Die Adventitialzellen dagegen erscheinen häufig vermehrt. In einigen Gefäßen, die näher bei der Verletzung gelegen sind, findet man neben der Gefäßscheide eine bedeutende Anhäufung von Gitterzellen. Es sieht dort dann auf den ersten Blick so aus, als lägen einige langgezogene Gitterzellen direkt zwischen den Adventitialzellen, so daß man auf die Vermutung kommen könnte, es handle sich um umgewandelte Adventitialzellen. Bei genauerer Betrachtung kann man aber immer feststellen, daß diese Zellen oberhalb der Adventitialzellen liegen und neben der Gefäßscheide liegenden Gefäßsprossen angehören. Adventitialzellen, die eine den Gitterzellen ähnliche Anordnung des Protoplasmas zeigen, finden sich nirgends. Die Adventitialzellen in Gefäßen in der Umgebung der Verletzung enthalten alle mehr oder weniger Tusche.

Im Präparate 6 mal 24 Stunden nach der Verletzung wird das Bild von den Körnchenzellen beherrscht. Auch hier läßt sich wieder ein — allerdings nur geringer — Teil als Gliazellen identifizieren; sie enthalten Tusche, aber nicht sehr viel. Die meisten Gliazellen zeigen regressive Veränderungen; auch einzelne größere, mit ovalem Kern, in denen keine Tusche nachweisbar ist, kommen vor. Bei diesen letzteren Figuren trifft man ziemlich häufig Kernteilungsfiguren. Die meisten Körnchenzellen sind Gitterzellen. An einzelnen Stellen liegen sie haufenweise beisammen. Überall, wo sie vorkommen, läßt sich auch die Neubildung von Gefäßen konstatieren, und besonders häufig trifft man hier die schon früher beschriebenen veränderten Gefäßsproßzellen. Nicht immer ist festzustellen, ob eine Zelle eine freiliegende Gitterzelle ist, oder ob sie als eine dem Gefäßsproß angehörende veränderte Endothelzelle anzusehen ist.

Das Gebiet der Verletzung ist jetzt viel schärfer abgegrenzt als in den früher beschriebenen Präparaten. Außerhalb der Verletzung findet sich Tusche nur mehr in wenigen Gliazellen, die

immer noch ziemlich nahe an der Verletzung gelegen sind. In den in dieser Gegend vorkommenden — schwer veränderten — Ganglienzellen scheinen hie und da einzelne Tuschekörner noch vorzukommen, bei genauer Betrachtung aber läßt sich wohl immer feststellen, daß diese Körner den neben oder über den Ganglienzellen gelegenen Gliazellen angehören.

Die Pia erscheint kaum mehr verdickt. Bei schwacher Vergrößerung sieht es aus, als enthielte sie Tusche nur mehr in der Umgebung der größeren Gefäße. Bei starker Vergrößerung aber zeigt sich, daß in den Piaelementen doch vereinzelte Tuschekörner nachweisbar sind. In der Umgebung von Gefäßen ist teilweise sehr viel Tusche abgelagert. Hier trifft man auch noch auf Lymphozyten und diesen ähnliche Zellen, die öfters auch Tuschekörner enthalten. Gelegentlich einmal kann man auf eine Plasmazelle stoßen; Tuschekörner wurden in diesen nicht angetroffen.

Bei einer kleineren Arterie, die in der Nähe der Verletzung gelegen ist, findet sich Tusche nur in den Adventitialzellen. Bei größeren Gefäßen liegen in den Adventitialscheiden noch hie und da Lymphozyten; auch vereinzelte Plasmazellen werden angetroffen. In solchen Gefäßscheiden sind auch die Adventitialzellen vermehrt. Diese letzteren enthalten in sehr großer Menge Tusche; auch die Lymphozyten können mit Tuschekörnern beladen sein.

Wir wollen nun versuchen, uns ein Bild davon zu machen, wie die Aufnahme und Fortschaffung der injizierten Tusche statthat. Die Verletzungen der oben beschriebenen vier Präparate werden dabei ergänzt werden durch die bei Präparaten von 6, 12 Stunden, 4 mal 24, 5 mal 24, 7 mal 24, 12 mal 24 Stunden nach der Verletzung getöteten Tieren wahrgenommenen Befunde, ohne daß es nötig erscheint, diese gleich ausführlich wiederzugeben.

Zunächst liegt die Tusche in Klumpen innerhalb der durch den Einstich bedingten Verletzung. Eine sofortige Diffundierung in das umgebende Hirn findet nicht statt, wohl weil dies davor noch geschützt ist durch die dazwischenliegende Blutung. 6 mal 24 Stunden nach der Verletzung trifft man aber schon einige Zellen — sowohl Glia- wie Ganglienzellen — an, die stark mit Tusche vollgepfropft sind. In dieser Zeit ist stellenweise schon eine netzförmige Anordnung der Tusche wahrnehmbar;

es beginnt also schon die Aufnahme der Tusche durch das Parenchym. Das Blut wird bald resorbiert, und dieser Aufnahmeprozeß der Tusche schreitet rasch fort. Nach 12 Stunden ist schon eine deutliche netzförmige Anordnung der Tusche zu erkennen, und in der Umgebung der Verletzung findet sich eine bedeutende Anzahl von Glia- und Ganglienzellen mit Tusche beladen. Die allgemeine Diffusion der Tusche nimmt noch zu, was wir daran erkennen, daß die netzförmige Anordnung der Tusche 1 mal 24 Stunden nach der Verletzung deutlicher ausgeprägt und weiter vorgedrungen ist. Zugleich aber sehen wir schon einen anderen Prozeß sich abspielen, nämlich das In-Aktion-treten von für die Funktion des Zentralorgans weniger wichtigen Zellen, um die speziell nervösen Zellen von der Tusche zu befreien oder zu schützen. Daß der Säftestrom die Tusche rücksichtslos überallhin mitführt, wird dadurch gezeigt, daß die Tuschekörner in allen Elementen der Rinde gefunden werden. Eine einzige Ausnahme machen nur die Muskelzellen, in denen niemals auch nur ein einziges Tuschekörnchen angetroffen wurde. Dieses ist aber vielleicht dadurch zu erklären, daß dorthin keine Tusche gelangen kann, weil alle durch den Säftestrom mitgeführten Körner durch die davorliegenden Adventitialzellen zurückgehalten wurden. Wir könnten aus der netzförmigen Anordnung der Tusche darauf schließen, daß der Säftestrom ebenso verläuft; es ist aber auch möglich, in dieser Verteilung einen Beweis zu erblicken für die Heldsche Auffassung[1]), daß ein von den Gliazellen produziertes dreidimensionales protoplasmatisches Netzwerk, dessen gröbere Balken den protoplasmatischen Ausläufern der Gliazellen entsprechen, die ganze Masse des zentralen Gewebes durchsetzt. Die Beobachtung, daß die mit Tusche beladenen Ausläufer der Gliazellen sich in diesem feinen Netzwerk von Tusche verlieren, ist geeignet, dieser letzten Auffassung als Stütze zu dienen.

Daß der Neigung des Säftestroms, die Tusche überallhin gleichmäßig zu verschleppen, andere Kräfte entgegenarbeiten, haben wir schon in dem Verhalten der Adventitialzellen gesehen, die imstande waren, sämtliche zu ihnen gelangende Tuschekörner zurückzuhalten, so daß keins zu den Muskelzellen gelangen konnte. (Vielleicht aber sind die Muskelzellen überhaupt

---

[1]) Hans Held, Über den Bau der Neuroglia und über die Wand der Lymphgefäße in Haut und Schleimhaut. Abhandl. der math.-phys. Kl. d. Sächs. Gesellsch. d. Wissensch. Bd. 28, Heft 4.

nicht imstande, Tuschekörner aufzunehmen; daß die Adventitialzellen nämlich imstande sein sollten, alle Tusche zurückzuhalten, wird dadurch unwahrscheinlich, daß bei kleinen Venen und Kapillaren Tusche in den Endothelzellen beobachtet wurde.) Auch können wir erkennen, daß den Gliazellen eine besondere Befähigung zur Zurückhaltung der Tusche zukommt; sehen wir doch, wie in ihnen die Tusche viel dichter angeordnet ist als im umgebenden Gewebe. Besonders deutlich erkennen wir dies an der Tatsache, daß die langen Fortsätze von gewucherten Gliazellen mit Tuschekörnern vollgespickt sind, und an der häufig gemachten Beobachtung, daß über einer nur verhältnismäßig wenig Tuschekörner enthaltenden Ganglienzelle die mit Tuschekörnern reichbeladenen Arme von in Wucherung begriffenen Gliazellen liegen.

Die besonderen Beziehungen der Gliazellen zu den Ganglienzellen erkennen wir daraus, daß wir überall, wo eine Schädigung der Ganglienzellen statthatte, eine Reaktion der Glia beobachten. Die Anordnung der Tuschekörner gestattet uns nähere Schlüsse über die Art dieser Beziehungen. Wo die schädigenden Stoffe, hier die Tuschekörner, in die Ganglienzellen eingedrungen sind, erkennen wir, daß die Glia zu wuchern beginnt und in Funktion tritt, die Ganglienzelle zu schützen, sie von den in ihr liegenden Tuschekörnern zu befreien. Dieser Prozeß ist nicht überall gleichweit fortgeschritten; während an einer Stelle die Ganglienzelle noch viel Tuschekörner enthält, die Trabantzellen noch eine geringe Reaktion zeigen und noch wenig Tusche in sich aufgenommen haben, enthält an einem anderen Orte die Ganglienzelle nur mehr wenige Tuschekörner im Gegensatz zu den schwerbeladenen Trabantzellen. Wir bemerken auch, daß dort, wo eine Ganglienzelle zugrunde gegangen ist, die in ihr aufgespeichert gewesenen Tuschekörner nicht einfach wieder vom Säftestrom weiterverbreitet werden, sondern wir sehen, wie diese in den gewucherten Trabantzellen zurückgehalten werden.

Wo wir — immer ganz nahe der Verletzung — Ganglienzellen vollgepfropft mit Tusche finden, ohne daß die Glia eine Reaktion zeigte, ist dies wohl so zu erklären, daß durch die Verletzung die Gliazellen — und Ganglienzellen — so schwer mitbetroffen wurden, daß sie nicht mehr in Aktion treten konnten, vielleicht vollkommen getötet wurden. Das Vorkommen von regressiv veränderten Gliazellen schon 1 mal 24 Stunden nach der Verletzung dürfte auch auf deren direkten Einfluß zurückzuführen sein.

Diese Tätigkeit der Gliazellen, die Ganglienzellen vor der Tuscheinvasion zu bewahren und zu befreien, schreitet lebhaft fort. 3 mal 24 Stunden nach der Verletzung finden wir in den Ganglienzellen nur mehr wenig Tuschekörner enthalten, dagegen beherbergen die Gliazellen zum Teil ganz bedeutende Mengen von Tusche. Zugleich aber fällt auf, daß die großen gewucherten Formen seltener werden, und daß viele regressive Formen von Gliazellen anzutreffen sind. Wir müssen daraus schließen, daß die von diesen Zellen zu leistende Arbeit schon verrichtet ist, und dürfen erwarten, eine andere Zellart finden zu können, die das von den Gliazellen begonnene Werk vollendet.

Wir finden diese Zellen in den Gitterzellen. Bevor wir uns aber auf deren Rolle näher einlassen können, ist es nötig, das Verhalten der Gefäße im Zusammenhang mit der Pia in bezug auf die Tuscheaufnahme zu besprechen.

Es zeigt sich, daß die Tusche schon sechs Stunden nach der Verletzung durch den Saftstrom weit durch die ganze Pia verschleppt ist, und daß die Gefäße dann schon eine Tätigkeit begonnen haben. Ein Teil der Tusche ist in den Piazellen aufgenommen, ein anderer liegt frei zwischen den Zellen. In der Umgebung von den Gefäßen ist schon eine Einwanderung von Zellen zu konstatieren. Wir finden hier meistenteils einkernige und mehrkernige Leukozyten, doch auch Lymphozyten, Übergangsformen zu Plasmazellen und echte Plasmazellen sind schon anzutreffen. In vielen dieser Zellen ist keine Tusche, andere dagegen enthalten viele Körner; am bevorzugtesten scheinen die Lymphozyten zu sein, während die Plasmazellen nur ausnahmsweise wenige Tuschekörner enthalten.

Dieselben Zellen, die wir hier in der Umgebung der Gefäße treffen, liegen auch in der Adventitialscheide der Rindengefäße in der Nähe der Verletzung; auch die Tuscheverteilung ist eine ähnliche: viel Tusche liegt in den Adventitialzellen und in den Lymphozyten, wenig in den Leukozyten, der größte Teil aber liegt noch frei außerhalb der Zellen. Bemerkenswert ist, daß die Exsudatzellen niemals außerhalb der Gefäßscheiden liegen. Daß die Muskelzellen niemals Tusche enthalten, wurde schon erwähnt.

Allmählich erfahren die Exsudatzellen eine Zunahme; zugleicher Zeit aber tritt auch eine Verschiebung ein in ihrer Zusammensetzung: während die Anzahl der Lymphozyten verhältnismäßig zunimmt, gehen die Leukozyten zurück. 1 mal 24 Stun-

den nach der Verletzung ist nur mehr wenig freie Tusche vorhanden: In der Pia finden wir die meiste Tusche innerhalb der Pial- und Adventitialzellen und der zwischen den Piazellen gelegenen spindelförmigen, jedenfalls von den Adventitialzellen stammenden Zellen, in der Rinde in den Zellen der Gefäßscheiden. Von den Exsudatzellen enthalten die Lymphozyten und die Übergangsformen zu Plasmazellen die meisten Tuschekörner; seltener liegt Tusche in den echten Plasmazellen oder Leukozyten. Die Leukozyten sind in geringerer Anzahl vorhanden; dies gilt besonders von den polynukleären, während die großen, einkernigen noch reichlich mit den verschiedensten Kernformen vorkommen.

Die Exsudatzellen nehmen nun sehr rasch ab, die Leukozyten schwinden ganz, 2 mal 24 Stunden nach der Verletzung sind nur mehr wenig einkernige Leukozyten, Plasmazellen und Übergangsformen nachweisbar, 3 mal 24 Stunden kommen sie sogar nur mehr selten vor, während sich eine Vermehrung der adventitialen Elemente erkennen läßt.

Eine besondere Tätigkeit entwickeln die kleinen Gefäße im Bereiche der Verletzung. Hier findet schon vom zweiten, ausgesprochen vom dritten Tage an eine gewaltige Sproßbildung, Neubildung von Gefäßen statt. Und deutlich können wir hier erkennen, wie die neugebildeten Gefäßsproßzellen sich umbilden. Hier, wo die meiste Tusche liegt, lösen sie sich ab vom Gefäßsproß, nehmen erst eine ovale, dann eine mehr runde Form an, wandern in das Gewebe ein, beladen sich mit Tuschekörnern und zeigen am mit Alkohol behandelten Präparate die typische gitterförmige Anordnung des Protoplasmas. Die Bilder sind hier so deutlich, daß nicht daran gezweifelt werden kann, daß diese Art der Körnchenzellen von den Gefäßsprossen stammt. Daß unter den Körnchenzellen auch an dieser Stelle andere Elemente — veränderte Gliazellen — vorkommen, wurde schon erwähnt; diese sind aber von den Gitterzellen zu unterscheiden. In den nächsten Tagen hält diese Neubildung von Gefäßen und Produktion von Gitterzellen noch an; wir bemerken, daß die den Gitterzellen ähnlichen Gliazellen seltener werden, und daß sie weniger Tusche enthalten als die Gitterzellen. Manchmal sieht es auch so aus, als würden sich Zellen aus der Adventitia von Gefäßen, die am Rande der Verletzung liegen, in Gitterzellen umwandeln; wir können uns aber dann immer überzeugen, daß dies Gitterzellen sind, die von danebenliegenden Gefäßsprossen

stammen, und die sich nur über oder zwischen die Adventitialzellen geschoben haben. Da hier, besonders in den Präparaten 3, 4 und 5 Stunden nach der Verletzung, die Adventitialzellen eine deutliche Wucherung zeigen, da deutlich ihre hervorragende Eigenschaft, Tuschekörner in sich aufzunehmen, zutage tritt, da, wie aus der massenhaften Bildung von Gitterzellen aus Gefäßsprossen hervorgeht, eine energische Tendenz des Gewebes vorliegt, die Tusche möglichst bald fortzuschaffen, können wir sagen, daß hier alle Bedingungen vorhanden sind, die überhaupt gewünscht werden könnten, um auch aus den Adventitialzellen Gitterzellen hervorgehen zu lassen, — falls solches überhaupt möglich ist. Durch die Tatsache, daß dieses hier nun nicht statthat, scheint mir mit ziemlicher Sicherheit bewiesen zu werden, daß Gitterzellen — im Gegensatz zu der Vermutung Nißls[1]) — nicht auch aus Adventitial-, sondern nur aus Endothelzellen gebildet werden können. Dagegen glaube ich nicht, daß das Hier-nicht-vorhanden-sein von Gitterzellen in der Pia zu dem Schlusse berechtigt, es könnten diese Elemente in den weichen Hirnhäuten nicht gebildet werden, sie müßten also, falls sie irgendwann in ihnen gefunden werden, eingewandert sein. Durch die rasche Verteilung der Tusche in der Pia entsteht keine solche Anhäufung, daß die Anregung zur Bildung von Gitterzellen eine so bedeutende wäre wie in der Verletzung: wäre sie größer gewesen, so wären vielleicht Gitterzellen auch in ihnen entstanden. In den späteren Präparaten sehen wir die Exsudatzellen mehr und mehr abnehmen. Die meiste Tusche wird in den Adventitialzellen gefunden. Im Gebiete der Verletzung selbst findet Narbenbildung durch Glia und Fibroblasten statt, die Gitterzellen nehmen vom 5. bis 6. Tage an deutlich ab, 12 Tage nach der Verletzung sind sie aber immer noch vorhanden und enthalten auch noch Tusche. Außerhalb der Verletzung liegt Tusche zu dieser Zeit nur mehr in den Adventitialzellen.

Bemerkenswert ist, daß in der Umgebung von größeren Gefäßen der Pia, in deren Adventitialzellen viel Tusche abgelagert ist, noch 12 Tage nach der Verletzung vereinzelte Plasmazellen gefunden werden können.

Vom vierten Tage an ist in den Ganglienzellen keine Tusche mehr zu finden. Wenn es auch manchmal noch scheint, als könne man hie und da ein Tuschekörnchen in einer Ganglien-

---

[1]) **Zur Histopathologie der paralytischen Rindenerkrankung S. 334.**

zelle entdecken, so läßt sich doch immer feststellen, daß dies dann in dem Fortsatz einer danebenliegenden Gliazelle gelegen ist.

Auch in den Gliazellen nimmt die Tusche mehr und mehr ab. Schon sechs Tage nach der Verletzung enthalten nur mehr die unmittelbar an der Verletzung gelegenen Gliazellen Tusche. Etwas weiter entfernt von der Verletzung findet man zu dieser Zeit viel Wucherungsformen der Glia mit Kernteilungsfiguren; es hängt dies zusammen mit dem Zustand der durch die Verletzung mitbetroffenen Ganglienzellen. Tusche ist nicht in ihnen vorhanden. 12 Tage nach der Verletzung liegt Tusche nur mehr in wenigen Gliazellen der Narbe.

Legen wir uns nun die Frage vor, welche Zellen der Rinde phagozytäre Eigenschaften haben, so müssen wir meiner Meinung nach zu einem etwas anderen Resultate kommen als Cerletti.

Wenn wir auch an den Gliazellen keine amöboiden Bewegungen nachweisen können, so können wir doch ihre Fähigkeit, die Tuschekörner aus den Ganglienzellen in sich aufzuspeichern, nicht verkennen. Sie haben also gewisse phagozytäre Eigenschaften. Sehr groß aber sind diese nicht. Die Zellen zeigen bald regressive Veränderungen, und andere, hierzu besser geeignete Zellen übernehmen das Werk. Es sind dies die Zellen des Gefäß-Bindegewebs-Apparates. Und zwar zeigen die von den Endothelien gebildeten Gitterzellen die größte Befähigung zur aktiven Phagozytose, während die Adventitialzellen in besonderer Weise befähigt erscheinen, in sie gelangende Tuschekörner zurückzuhalten und so unschädlich zu machen. Daneben zeigen auch noch die Zellen hämatogenen Ursprungs phagozytäre Eigenschaften. Wenig in Betracht kommen die polynukleären Leukozyten. Sie treten zunächst in ziemlich großer Zahl auf, um bald zu verschwinden; Tuschekörner nehmen sie nicht viel in sich auf. Etwas mehr tun dies die einkernigen Leukozyten, aber auch sie zeigen geringere phagozytäre Eigenschaften als die Lymphozyten, die von Anfang an in verhältnismäßig geringer Anzahl nachweisbar sind, dann gegen die Leukozyten zunehmen und noch lange gefunden werden, wenn alle Leukozyten schon längst verschwunden sind. Ähnlich wie die Lymphozyten verhalten sich die Übergangsformen. Die echten Plasmazellen zeigen kaum phagozytäre Eigenschaften; nur ausnahmsweise werden einzelne

Tuschekörner in ihnen gefunden. Zu erwähnen ist ihr frühes Auftreten und ihre lange Persistenz.

Die Piazellen zeigen ebenfalls eine gewisse Fähigkeit, die Tuschekörner zurückzuhalten. Um die Gefäße der Pia findet in gleicher Art eine Ansammlung von Exsudatzellen statt wie innerhalb der Scheiden der Hirnrindengefäße. Das Verhalten der Lympho- und Leukozyten ist das gleiche wie dort. Die Tusche wird von den Piazellen ziemlich bald abgegeben, um in den Adventitialscheiden der Gefäße aufgespeichert zu werden.

Aus dem Verhalten der Lymphozyten in meinen Präparaten kann man, glaube ich, nicht zu dem gleichen Resultat kommen wie Nißl[1]), der den Schluß für gerechtfertigt hält, daß auch die Lymphozyten emigrationsfähig sind. Die Lymphozyten zeigen ein anderes Verhalten als die polynukleären Leukozyten. Während letztere zunächst in großer Zahl auftreten, um dann rasch zu verschwinden, zeigen erstere ein mehr stetiges Verhalten: sie erscheinen zunächst in geringer Zahl, scheinen langsam zuzunehmen und nehmen sehr langsam ab. Mir scheint auch hier die Annahme von O. Israel[2]) am wahrscheinlichsten, daß sie passiv durch den Lymphstrom eingeschwemmt wurden.

Über die Entstehung und Bedeutung der Plasmazellen konnte aus meinen Präparaten nichts Sicheres ermittelt werden: jedenfalls zeigen sie, trotzdem vielfach Fortsätze an ihnen beobachtet wurden, keine irgendwie nennenswerten phagozytären Eigenschaften; auch haben sie eine geringe Neigung zu schnellem Zerfall.

Wir haben gesehen, daß die Tusche definitiv in den Adventitialzellen abgelagert wird. Führen wir also an einer bestimmten Stelle Tusche in die Hirnsubstanz ein, so muß es gelingen, aus der Tuscheverteilung in den Adventitialscheiden den Weg ablesen zu können, den der Lymphstrom geht.

Aus meinen Präparaten scheint mir hervorzugehen, daß der Lymphstrom unabhängig vom Blutstrom von innen nach der Hirnoberfläche zu gerichtet ist; um hierüber aber mit Sicherheit etwas aussagen zu können, reichen meine Präparate nicht aus. Nachdem die erforderlichen Experimente gemacht sein werden, hoffe ich in einer zweiten Arbeit darüber berichten zu können.

---

1) l. c. S. 369.
2) Berl. klin. Wochenschrift 1905, Nr. 18, S. 529.

Erklärung der Abbildungen.

Tafel XXI a.

Zu Fig. 1. Pia 6 Stunden nach der Verletzung.

Thionin. Zelloidineinbettung. Die Gehirnoberfläche befindet sich oben. Bei g ist eine in Mitleidenschaft gezogene Ganglienzelle, die deutliche Veränderungen der färbbaren Substanzportionen zeigt. Innerhalb der Pia liegen noch zwei Klumpen von freier Tusche (rechts und links in der Abbildung). An anderen Stellen zeigt die strichförmige Anordnung der Tuschepartikelchen, daß diese schon in Zellteile aufgenommen sind. Bei pl finden sich Plasmazellen, in deren Ausläufern einzelne Tuschekörnchen enthalten sind. Außerdem befinden sich noch polynukleäre Leukozyten im Gewebe, so einer mit drei Kernen oberhalb des Tuscheklumpens rechts. Links neben der am meisten links gelegenen Plasmazelle eine Übergangsform zwischen Lymphozyt und Plasmazelle. Rechts und unterhalb von l polynukleäre Leukozyten.

Zu Fig. 2. Pia in der Umgebung eines Gefäßes. 1 mal 24^h nach d. Verl.

Thionin. Zelloid. Es finden sich noch größere Klumpen von anscheinend freiliegender Tusche (blasser gefärbt, weil sie unterhalb des Gesichtsfeldes liegen). Außerdem sieht man die großzelligen platten Piazellen, die feine Tuschekörnchen enthalten, daneben polynukleäre Leukozyten (l) und Lymphozyten (ly) mit nur gelegentlich einigen Tuschekörnchen. Eine Plasmazelle (pl) enthält keine Tusche. Rechts neben ihr liegt eine aus den Gefäßen stammende Zelle, ein einkerniger großer Leukozyt mit gewulstetem Kern. Ähnliche Formen mit dunklem Kerne liegen neben der Piazelle rechts.

Zu Fig. 3. Örtlichkeit wie 2. 2 mal 24^h nach d. Verl.

Kresylviolett. Zelloid. Freie Tusche ist nicht mehr nachweisbar. Die Piazellen enthalten Tuschekörner in verschiedener Menge. Bei einer länglichen Zelle (l. unten im Präparat), die einen größeren schwarzen Tuscheklumpen enthält, ist dadurch die Identifikation erschwert. Es scheint sich jedoch um eine Exsudatzelle zu handeln, um eine ähnliche Form wie die in gleicher Höhe rechts gelegene rundkernige Zelle mit halbmondförmigem Protoplasmasaum an der linken Seite.

Zu Fig. 4. Örtl. wie 2. 3 mal 24^h nach d. Verl.

Kresylviolett. Zelloid. Es sind keine Exsudatzellen vorhanden. Die Menge der Tusche hat stark abgenommen. Es sind sehr viele spindelförmige Zellen im Gewebe, anscheinend in Neubildung begriffen. Bei pl eine Plasmazelle.

Tafel XXI b.

Zu Fig. 5. Örtl. wie 2. 6 mal 24^h nach d. Verl.

Kresylviolett. Zelloid. In den großen Piazellen ist noch wenig Tusche vorhanden. Bei e Endothelzellen eines kleinen Gefäßes, die einige Tuschekörnchen enthalten. Bei pl Plasmazellen mit Ausläufern, aber ohne Tusche.

Zu Fig. 6. Örtl. wie 2. 12 mal 24^h nach d. Verl.

Seifenmethylenblau. Keine Einbettung. Es handelt sich um die Adventitia eines größeren Gefäßes. Exsudatzellen sind nicht vorhanden. Die Adventitialzellen enthalten ziemlich viel Tusche.

Zu Fig. 7. Ganglienzelle mit Trabantzelle 1 mal 24^h nach d. Verl.

Kresylviolett. Keine Einbettung. (Die Figur ist in der Reproduktion

nicht gut wiedergegeben; es liegt die Trabantzelle etwas über der Ganglienzelle; einige Fortsätze, die durch die Reproduktion zu sehr verwischt sind, lagen über der Ganglienzelle.) In der Gliazelle mehr Tusche als in der Ganglienzelle, die jedoch auch noch mehrere Körner enthält. Die Zelle ist aus der Rinde in der Umgebung der Verletzung.

Zu Fig. 8. Ganglienzelle 3 mal 24ʰ nach d. Verl.

Toluidin. Zelloid. Die Ganglienzelle g (ebenfalls in der Reproduktion nicht gut wiedergegeben) enthält keine Tusche mehr, während die danebenliegenden gewucherten Gliazellen mit langen Fortsätzen und großen, blassen Kernen viel Tusche enthalten. Die Ganglienzelle zeigt starke Veränderungen des Kerns und der färbbaren Substanzportionen, noch mehr wie die in Fig. 7. Sie liegt ebenfalls in der Rinde in der Nähe der Verletzung.

Zu Fig. 9. Gliazelle 2 mal 24ʰ nach d. Verl.

Kresylviolett. Zelloid. Die Gliazelle zeigt ganz lange, kaum sichtbare faserartige Fortsätze, die teilweise gar nicht zu erkennen wären, wenn nicht feine Tuschekörnchen in ihnen abgelagert wären. Sie liegt nahe der Verletzung.

Zu Fig. 10. Plasmazellen 6ʰ nach d. Verl.

Toluidin. Zelloid. Durch die Färbung tritt die Metachromasie sehr schön zutage. Die Plasmazellen enthalten einen feinen Staub von Tusche. Sie stammen aus der Adventitialscheide einer kleinen Arterie.

Zu Fig. 11. Gefäßsproß mit Gitterzellen, 3 mal 24ʰ nach d. Verl.

Kresylviolett. Zelloid. Entwickelung von Gitterzellen aus den Gehirnsproßzellen. Man sieht, wie diese aus den spindelförmigen Sproßzellen (rechts) entstehen, während links unter den beiden Adventitialzellen eine schon freigewordene Gitterzelle liegt.

Zu Fig. 12. Dasselbe wie 11, 6 mal 24ʰ nach d. Verl.

Stürmische Entwickelung von Gitterzellen. Links schieben sich zwischen die in Entwickelung begriffenen Gitterzellen Sproßzellen ein. Die beiden letzten Figuren stammen aus dem Gebiete der Verletzung selbst.

Zu Fig. 13. Kleine Arterie 6 mal 24ʰ nach d. Verl.

Kresylviolett. Zelloid. Die Tusche liegt nur in den Adventitialzellen (ad). Die an ihrer spiraligen Windung kenntlichen Muskelzellen (m) [vgl. Forster, Anat. Anzeiger 1904, S. 338] enthalten keine Tusche, ebensowenig die Endothelzellen (e).

Zu Fig. 14. Tuscheverteilung 2 mal 24ʰ nach d. Verl.

Toluidin. Zelloidin. Bei g liegt eine veränderte Ganglienzelle, die ziemlich viel Tuschekörner enthält. Darunter liegt ein größerer dreieckiger Tuscheklumpen, der einer mit Tusche vollgepfropften Ganglienzelle zu entsprechen scheint, ebenso wie die dreieckige Anhäufung von Tuschekörnern links unten im Bilde. Die übrigen Zellen sind Gliazellen. Man sieht ein feines Netzwerk von Tuschekörnern, in das die mit Tusche beladenen Fortsätze der Gliazellen fast überall überzugehen scheinen. Diese Stelle liegt direkt neben der Verletzung.

(Alle Schnitte sind 10 μ dick.)

Klinische und anatomische Untersuchungen über eine besondere Form von familiärer amaurotischer Idiotie.

Von Privatdozent Dr. WALTHER SPIELMEYER,
Assistenzarzt der Klinik.

[Aus der psychiatrischen Klinik in Freiburg i. B.: Prof. Dr. Hoche.]

Mit Taf. XXII u. XXIII.

Die Erforschung der angeborenen oder in früher Kindheit erworbenen schweren Defektzustände, die man heute noch unter dem Sammelnamen „Idiotie“ zusammenfaßt, zeigt uns, daß es gelingt, daraus eine Reihe der verschiedenartigsten Krankheitsgruppen abzusondern. Die scheinbare Gleichförmigkeit und die Eintönigkeit der klinischen Bilder machen es begreiflich, daß bei diesen Versuchen einer Abgrenzung natürlicher Krankheitsformen die rein klinische Beobachtung nur verhältnismäßig dürftige Erfolge aufzuweisen hat. Die Führerschaft bei der Erforschung dieses Gebietes hat die pathologische Anatomie (Ballet, Kraepelin[24]).

Was hier bereits an Gebiet gewonnen ist, darüber hat Alzheimer[1] in seinem Aufsatz „über die anatomischen Grundlagen der Idiotie“ berichtet. Ein Teil dieser anatomisch erforschten Idiotien läßt sich auf herdförmige Zerstörungen des Gehirns zurückführen; je früher sie entstanden sind, desto größer der Einfluß, den sie auf die allgemeine Entwickelung des Gehirns haben. In einem anderen Teile sind die den idiotischen Zuständen zugrunde liegenden Hirnveränderungen primäre Störungen der Entwicklung, Aplasien und Agenesien, verschieden nach Lokalisation und Intensität. Wieder andere Fälle von Idiotie lassen sich einzelnen gut bekannten Typen diffuser Rindenerkrankungen einordnen. Das gilt z. B. von den Fällen infantiler Paralyse und von den verschiedenen Formen zerebraler Lues. Und endlich finden sich in der großen Menge der übrigbleibenden Fälle einzelne seltene Hirnprozesse, die der Analogie zu den bislang bekannten Rindenerkrankungen zu entbehren scheinen. Dazu gehört z. B. die tuberöse Sklerose Bournevilles[9] und vor allem die Tay-Sachssche familiäre amaurotische Idiotie[42].

Im Gegensatz zu dem, was soeben über die Führerschaft der pathologischen Anatomie bei der Abgrenzung natürlicher Krankheitsformen gesagt wurde, muß allerdings betont werden, daß es hier — ähnlich wie beim Kretinismus — zuerst der klinischen Beobachtung gelang, dieses so scharf gekennzeichnete Krankheitsbild zu erschließen. Erst in den letzten Jahren haben wir genaueren Aufschluß auch über das anatomische Substrat dieser seit 25 Jahren bekannten Krankheit erhalten. Vor allem sind es die vielgenannten Untersuchungen Schaffers [43, 44, 45] aus dem vorigen Jahre, aus denen wir erfahren haben, daß dem klinisch gut charakterisierten Krankheitsverlaufe auch ein eigenartiges histologisches Gesamtbild entspricht. Schaffers Verdienst ist es, die Histopathologie „dieser interessanten, bislang noch wenig gekannten Krankheit zu einem vorläufigen Abschluß gebracht zu haben". Mit der Feststellung der histopathologischen Einzelheiten ihres anatomischen Substrates hat er die Grundlage geschaffen für einen Vergleich der zentralen Veränderungen bei der Sachsschen Krankheit mit anderen Rindenerkrankungen, für ihre differentialdiagnostische Abgrenzung. — Daß sich aus diesen Untersuchungen noch mannigfache Aufschlüsse über die Frage der normalen und pathologischen Fibrillenstrukturen der Nervenzellen ergeben haben, braucht kaum erst hervorgehoben zu werden; in den aktuellen Erörterungen über die Neurofibrillen gebührt den Resultaten, zu denen Schaffer bei diesen Untersuchungen gekommen ist, eine besondere Beachtung.

Kurze Zeit nach der ersten Mitteilung Schaffers habe ich[48] im letzten Jahre über eine besondere Form von familiärer Idiotie mit Amaurose berichtet, die ich klinisch und anatomisch von der schlechthin so benannten familiären amaurotischen Idiotie [Tay-Sachs] abgrenzen konnte. Es handelte sich dabei um vier Kinder einer Familie, die alle in gleicher Weise unter fortschreitender Verblödung, Erblindung und epileptischen Anfällen im Beginne der zweiten Dentition erkrankten. Auf Grund der histologischen Untersuchung eines dieser Fälle konnte ein eigenartiges anatomisches Gesamtbild aufgestellt werden, das von den bisher bekannten Rindenerkrankungen scharf unterschieden ist.

Später hat dann Vogt[57] in einer sorgfältigen klinischen Arbeit das zusammengestellt, was wir heute von der Klinik der familiären amaurotischen Idiotie wissen. Er vergleicht hier

die Fälle von Sachsscher Krankheit mit jenen familiären Erkrankungen des späteren Kindes- oder Knabenalters, die durch fortschreitende Verblödung und fortschreitende Erkrankung der motorischen und optischen Systeme charakterisiert sind. Vogt kommt dabei zu dem Schluß, daß beide Krankheitsformen wegen der mannigfachen und prinzipiellen gemeinschaftlichen Züge einem großen Typus zuzurechnen sind, in welchem die Sachsschen Fälle die infantile, die familiären Diplegien mit Erblindung und Verblödung die juvenile Form darstellen. Zu letzterer glaubt Vogt auch meine Fälle rechnen zu dürfen.

Inzwischen habe ich meine Untersuchungen über die von mir in Baden-Baden zuerst mitgeteilte Beobachtung vervollständigen[49, 50, 51] und zum Abschluß bringen können. Zusammenfassend möchte ich nun im folgenden über das Gesamtergebnis dieser klinischen und anatomischen Untersuchungen berichten, über die, außer den Vereinsberichten, nur eine kurze Mitteilung im „Neurologischen Zentralblatt" vorliegt. *)

Der eigentliche Zweck dieser Arbeit ist, einen neuen Krankheitsprozeß aus der großen Reihe der noch nicht geklärten idiotischen Krankheitszustände herauszuheben. Dieser Versuch gründet sich erstens auf die Feststellung der klinischen Eigenart dieser Krankheit: in dem ersten, klinischen Teile wird demnach von den Symptomen und dem Verlaufe der Erkrankung und von ihrer nosologischen Stellung in der Reihe der familiären Prozesse die Rede sein; außerdem sollen bei der Besprechung der wesentlichsten Symptome die transkortikal-aphasischen Störungen bei einem dieser Kinder ihres allgemeinen Interesses wegen eine besondere Berücksichtigung erfahren. — Zweitens stützt sich dieser Versuch auf das Resultat der histologischen Untersuchung: aus der Beschreibung der histologischen Befunde am Übersichts- und am Detailbilde von der Hirnrinde und von den übrigen Abschnitten des Zentralnervensystems werden sich die verschiedenen Merk-

*) In dieser Mitteilung, ebenso auch in den Berichten über den Badener und Karlsruher Vortrag hatte ich außer der klinischen Erörterung nur die ausführliche Besprechung des pathologischen Befundes im ersten Falle angekündigt. Da die anatomische Untersuchung an den beiden letzten im vergangenen Jahre gestorbenen Kindern in vielfacher Hinsicht eine Ergänzung und Vervollständigung des Befundes im ersten Falle brachte, und da so der Aufstellung dieser Krankheitsform eine sichere Grundlage gegeben werden konnte, so wurde das ursprüngliche Manuskript, mit Erlaubnis des Herrn Herausgebers, umgearbeitet; in der im folgenden gegebenen Darstellung ist das Gesamtergebnis der Untersuchung der drei zur Sektion gekommenen Fälle berücksichtigt.

male ableiten lassen, die die Besonderheiten dieses anatomischen Gesamtbildes bestimmen. Dabei wird sich Gelegenheit geben zur Erörterung einiger, das Hauptthema nicht direkt berührender Fragen von besonderem Interesse, z. B. der Frage nach dem Verhalten der marginalen Glia, nach den Teilungsvorgängen an den Gliazellen und nach der funktionellen Bedeutung der Ganglienzelle.

Vor dem Beginne dieser Darlegungen erlaube ich mir, dem Herausgeber dieser histologischen und histopathologischen Arbeiten, Herrn Professor Nissl, meinen verbindlichsten Dank dafür zu sagen, daß er meinen Ausführungen in dieser Sammlung der Arbeiten aus dem Heidelberger und Münchener Laboratorium Raum gewährt; besonders möchte ich ihm aber für das gütige Interesse danken, das er diesen Untersuchungen stets entgegengebracht hat.

Klinische Untersuchungen.

Krankengeschichten: Nach den Angaben, die wir den Pflegeeltern resp. dem Vorstande der Anstalten von Herthen und Sinsheim verdanken, soll der Vater der Kinder ein degenerierter Potator gewesen sein; er ist seit zehn Jahren verschollen. Nach der Geburt des ersten Kindes soll er sich luetisch infiziert haben (?). Die Mutter war gesund; nach der Geburt des fünften Kindes starb sie. Keine Blutsverwandtschaft der Eltern. — Die vier älteren Kinder kamen in ein Waisenhaus; das jüngste wurde als Pflegekind in einer Familie angenommen.

Der älteste Sohn, geb. 1884, entwickelte sich normal und blieb gesund.

Die vier anderen Kinder — drei Knaben und ein Mädchen — sollen sich anfangs ebenfalls normal entwickelt haben. Genaueres über die drei älteren Geschwister ist nicht zu erfahren; ob sie vielleicht schon vor dem eigentlichen Ausbruch der geistigen Erkrankung etwas zurückgeblieben waren, ist nicht festzustellen. Bei dem jüngsten Kinde werden irgendwelche psychischen oder körperlichen Mängel in der Veranlagung entschieden in Abrede gestellt; es soll ein besonders „gewecktes“ Kind gewesen sein. Von Sehstörungen wurde bei den Kindern bis zum Beginne der Erkrankung nichts bemerkt. Schwerere Kinderkrankheiten kamen bei keinem der Kinder vor; irgendwelche spezifisch luetischen Affektionen wurden nicht beobachtet.

Zuerst erkrankte der zweitälteste Knabe (geb. 1886) — das älteste von den später „idiotischen“ Kindern — im Alter von etwa sechs Jahren. Er wurde auffallend durch sein verändertes, stumpfsinniges und träges Wesen, er folgte nicht mehr, wurde teilnahmslos. Jeder Erziehungsversuch schlug fehl. Die bis dahin gelernten Dinge,

fromme Sprüche, Liedchen usw., hafteten nicht mehr. Etwa gleichzeitig merkte man, daß das Kind sehr unsicher ging, sich vielfach zurechttasten mußte usw., kurz, daß es nicht mehr recht sehen konnte. Die augenärztliche Untersuchung ergab eine Pigmentatrophie der Netzhaut. In demselben Jahre traten dann noch — als drittes Krankheitszeichen — epileptische Anfälle auf, die sich alle 14 Tage wiederholten. Die Verblödung machte rapide Fortschritte, so daß der Knabe bereits nach einem Jahre völlig stumpfsinnig geworden war. Ebenso nahm die Sehschwäche innerhalb weniger Jahre bis zu völliger Erblindung zu. Im 17. Lebensjahre starb er an einer tuberkulösen Lungenerkrankung. Gegen Ende seines Lebens waren die epileptischen Anfälle häufiger und intensiver.

Der Krankheitsverlauf bei den beiden anderen Knaben (geb. 1887 und 1889) war der gleiche. Beginn im 6. Jahre; rasch zunehmende Verblödung, schnell zur Erblindung führende Netzhautatrophie, epileptische Anfälle. Ich hatte Gelegenheit, diese Kranken in der St. Josefsanstalt in Herthen zu untersuchen, und konnte dabei folgendes feststellen.

Blasse, dürftig genährte Knaben. Kindlicher Habitus: sie sehen trotz ihrer 16 bis 17 Jahre aus, als wären sie etwa 14 Jahre alt. Haut, prominierende Knochenflächen, Drüsen ohne irgendwelche Zeichen frischer oder alter Lues. Schädel symmetrisch, gut gebaut; Schädelmasse ohne Besonderheiten. Gesicht gleichmäßig. Gesichtszüge stumpf, aber nicht „blödsinnig". Augen in beständiger rotierender Bewegung, wechselnde Divergenz der Augachsen. Zum Fixieren nicht zu bewegen. — Ophthalmologische Untersuchung durch Herrn Privatdozenten Dr. Stock-Freiburg:

„Medien klar. Pupillen mittelweit, lichtstarr. Auf dem linken und rechten Auge vollständige Amaurose. Die Papille ist ganz leicht blaß, die Retinalgefäße sind etwas enger als normal. In der Peripherie des Augenhintergrundes sind in die Retina Pigmentmassen eingelagert. Zum Teil sind die Herde größer, unregelmäßig, zum Teil haben sie ganz feine Ausläufer (knochenkörperchenartige Herde). Man kann an einzelnen Stellen ganz sicher feststellen, daß das Pigment entlang obliterierten Retinalgefäßen liegt. Am hinteren Pol sind nur sehr wenige solcher Pigmenteinlagerungen vorhanden. Die Chorioidea ist normal.

Ganz derselbe Befund ist bei dem anderen Patienten vorhanden. Bei beiden also das typische Bild der Retinitis pigmentosa."

Trigeminuspunkte nicht druckempfindlich. Facialis gleich. Gehör in Ordnung. Zunge grade und ruhig herausgestreckt. Sprache ohne artikulatorische Störungen

Sehnen- und Hautreflexe überall nachweisbar, nirgends von auffallender Intensität, keine Differenz zwischen reehts und links. Sensibilität: Schmerzempfindung ungestört, Temperatur und Tastempfindung nicht genauer zu prüfen; die Kranken machen jedoch gewisse reflektorische Bewegungen beim Berühren, beim Anhauchen, Anblasen usw. Beim Stehen mit geschlossenen Füßen kein Schwanken des Körpers, keine wogenden Muskelkontraktionen an den Unterschenkeln. Gang infolge der Blindheit etwas unsicher, vorsichtig tappend, aber ohne ataktische, spastische oder paretische Eigentümlichkeiten. Keine Muskelspannungen, keine

spastischen Ercheinungen. Keine Druckempfindlichkeit der Nervenstämme. Blase und Mastdarm in Ordnung.

Psychisch bieten die Kinder das Bild des „apathischen Blödsinns“. Die meisten Fragen verstehen sie überhaupt nicht; nur auf ganz einfache Fragen vermögen sie zu antworten. Einfache Aufforderungen befolgen sie langsam, aber richtig.

Wie heißt du? (Name.)
Wie alt? 0.
Woher? „Basel.“
Wo ist dein Vater? „Fort.“
Wo ist die Mutter? „Tot.“
Hast du eine Schwester? „Ja.“
Wo ist sie? 0. — Wie heißt sie? 0.

Das „Vaterunser“ und ein kleines Weihnachtslied können sie auswendig hersagen oder doch Strophe um Strophe, wenn man sie anfängt, weitersprechen.

Stimmung ohne Auffälligkeiten. Sie verhalten sich ruhig, sitzen den ganzen Tag still auf ihrer Bank am Tisch, ohne etwas zu sagen oder zu treiben. Im Anschluß an Anfälle oft unruhig und weinerlich oder zornig. Nahrungsaufnahme reichlich; beim Essen nicht gierig, verhältnismäßig sauber. Mit Urin und Kot bisweilen unrein, melden sich nicht zur Verrichtung ihrer Bedürfnisse, lassen sich aber einigermaßen abwarten.

Der jüngere dieser beiden Knaben starb im März 1905 an einem tuberkulösen pneumonischen Prozeß; der ältere starb Pfingsten 1905 an einem Pyopneumothorax, der infolge Durchbruchs einer Kaverne entstanden war. Gegen Ende hatten sie beide stärkere gehäufte Anfälle.

Über den Krankheitsverlauf bei dem jüngsten Kinde, dem Mädchen (geb. 1891), besitzen wir etwas genauere Angaben. Auch bei ihm begann die Krankheit im 6. Lebensjahre. Sie war eben in eine Kinderschule gebracht worden und mußte nach einem halben Jahre den Schulbesuch aussetzen, da sie nicht mehr recht sehen konnte und auch in ihrem Wesen verändert war. Sie wurde schmutzig, ungezogen, bettelte auf der Straße, trieb sich herum und fand sich nicht mehr nach Hause. Sie folgte nicht mehr, war nachts schlaflos, unruhig, sehr reizbar, lärmend. Eines Tages epileptischer Anfall mit anschließendem 24stündigem Bewußtseinsverlust. Danach wieder der gleiche vornehmlich heitere, läppische Erregungszustand wie vorher. Diese Anfälle wiederholten sich noch zwei- oder dreimal während des ersten halben Jahres der Erkrankung; später traten sie (bis kurz vor dem Tode) nicht wieder auf. Lähmungserscheinungen, Störungen der Sprache oder des Sprachverständnisses wurden im Anschlusse an die Anfälle nicht beobachtet. Zur Behandlung der fortschreitenden Augenhintergrundserkrankung wurde eine antiluetische Kur versucht, doch ohne Erfolg. Anderthalb Jahre nach dem Beginne der Erkrankung wurde die Unruhe des Kindes so groß und besonders ihre Erregung des Nachts so störend, daß sie die Pflegeeltern in eine Anstalt tun mußten. Schon damals hatten die Pflegeeltern den Eindruck, als verstände das Kind sie oft nicht mehr; sie versichern aber, daß es auf einfache Fragen und Aufforderungen meist sinngemäß reagiert habe.

In der Pflegeanstalt soll es schon in der ersten Zeit so gut wie unmöglich gewesen sein, sich mit der Kranken in Konnex zu setzen; sie habe alles nachgeplappert, habe viel gelärmt. Lieder habe sie oft mit- und nachgesungen, Gebete nachgebetet und habe auch selber die im Saale oft gesungenen Lieder, wenigstens die ersten Worte und Takte davon, allein vor sich hin gesungen. Auf Aufforderungen habe sie nie sinnentsprechend reagiert; sie habe meist nur die an sie gerichteten Worte nachgeplappert. Die Unruhe und Schlaflosigkeit wurden schließlich so groß und die Pflege in der Idiotenanstalt dadurch so schwierig, daß sie von dort in unsere Klinik [1]) verlegt werden mußte.

Befund bei der Aufnahme (Sommer 1904): Blasses, grazil gebautes Mädchen. Im allgemeinen gut entwickelt. Schädel normal konfiguriert; Maße o. B. Gesichtszüge leer, aber nicht „blödsinnig". Geschlechtsorgane und sekundäre Geschlechtscharaktere dem Alter des Mädchens entsprechend ausgebildet.

Das Kind ist in beständiger Unruhe, klatscht immerfort in die Hände, singt, hüpft, macht tanzende Bewegungen. Sie bewegt sich trotz der Blindheit geschickt, tastet sich gut zurecht. Es ist ganz unmöglich, sich mit der Kranken in Konnex zu setzen.

Die körperliche Untersuchung, soweit sie bei der Unruhe der Kranken möglich ist, ergibt das gleiche wie bei den beiden Knaben; d. h. sie ist, abgesehen von dem Augenbefunde, negativ: keine Störungen seitens der peripherischen Nerven, seitens der Reflexe, der Sensibilität, Motilität usw. An den inneren Organen, speziell an den Lungen und am Darm, ließen sich in der ersten Zeit krankhafte Veränderungen nicht nachweisen.

Augenbefund (Herr Doz. Dr. Stock): „Amaurose rechts und links. Rotierender Nystagmus, wechselnde Divergenz der Augachsen, weite, lichtstarre Pupillen. Medien klar, Augenhintergrund vollständig normal. Die Färbung der Papille, die Gefäße der Retina, die Chorioidea ohne jeden pathologischen Befund. Nach sehr genauer Untersuchung können rechts und links einige Pigmentverschiebungen und Pigmenteinlagerungen in die äußerste Peripherie der Netzhaut festgestellt werden.

Hier muß man die Ursache der Amaurose ebenfalls in die Netzhaut verlegen: Keine Pupillenreaktion, keine Sehnervenatrophie. Es handelt sich also um einen Fall von Retinitis pigmentosa sine pigmento (Retinaldegeneration ohne Pigmenteinwanderung)."

Juli 1904. Im Dauerbad allmählich ruhiger, aber immer noch leicht erregt, vorwiegend heiter, kindisch. Singt allerhand Verschen vor sich hin („Weißt du, wieviel Sternlein stehen", „Großer Gott, wir loben dich" usw.). Sie singt meist die erste Strophe solcher Lieder nach Text und Melodie richtig, dann summt und lärmt sie weiter, ohne daß man

[1]) Der Überführung der Kranken in unsere Klinik verdanken wir es, daß diese familiäre Erkrankung in unsere Beobachtung kam. Die Erlaubnis, die anderen Geschwister in der St. Josefsanstalt in Herthen zu untersuchen und bei zweien der dort gestorbenen Kinder die Obduktion auszuführen, hat mir der Vorstand dieser Anstalt in liebenswürdigster Weise erteilt. Zu ganz besonderem Danke bin ich dem Hausarzte der Anstalt, Herrn Medizinalrat Dr. Stark, verpflichtet für seine gütige Unterstützung bei der Untersuchung der Kranken und bei der Obduktion und vor allem für die Überlassung des Sektionsmaterials.



bestimmte Anklänge herauserkennen könnte. Sie ruft auch unvermittelt allerhand oft wiederkehrende Worte aus: „Kaffee, Satan, Butterbrot, Donnerwetter, Herrgott, gelbe Rüben, Schokolade" usw.

Nach ca. zwei Monaten ist das Kind so weit beruhigt, daß man es eingehender untersuchen kann. Dabei stellt es sich heraus, daß das Kind gesprochene Worte und Aufforderungen nicht versteht, daß es sie zwar mit dem Gehör wahrnehmen und nachsprechen kann, daß es aber ihren Sinn nicht erfaßt. Es gibt auf keine Frage Antwort, befolgt keine Aufforderung:

Wie heißt du? „Heischt du."
Heißt du Emma? „Emma."
Heißt du Bertha? „Bertha."
Wo ist dein Vater? 0.
Heißt du Ambühl? „Heischt du, heischt du."
Kennst du mich? 0.
Kennst du mich? „Kennst mich."
Bin ich der Doktor? „Doktor."
Schokolade. „Schokolade."
Butterbrot. „Butterbrot."
Willst du Schokolade haben? 0.
Willst du Schokolade haben? „Haben, haben."
Gib mir mal die Hand! (tut es nicht).
Gib mir die rechte Hand! „Rechte."
Die linke Hand! „Linke."
Wie geht's dir denn? „Geht's denn."
Hast du Hunger? 0.
Willst du was zu essen haben? „Du, du, du."
Steh mal auf! (tut es nicht).
Geschwind steh auf! „Auf, auf, auf."

Dieses Nachsprechen ist nicht immer so deutlich; oft reagiert das Kind gar nicht auf das, was man ihm zuruft; bisweilen gelingt es dann, die Kranke zum Nachsprechen zu bewegen, wenn man sich lange genug mit ihr beschäftigt. An anderen Tagen plappert sie fast alles nach, während sich für gewöhnlich ihre Äußerungen auf das Nachsprechen dieser oder jener Worte und Silben beschränken. Oft wird übrigens auch der Ton des Zugerufenen wiedergegeben. An manchen Tagen ließ sich nachweisen, daß sie vorgesprochene, ihr geläufige Wortreihen (Gebete, Verse, Zahlen) weiterspricht:

Weißt du wie . . . „Weißt du, wieviel Sternlein stehen."
Großer Gott . . . „Großer Gott, wir loben dich."
1, 2, 3. „1, 2, 3."
4. „4, 5, 6."
7. „7."
7, 8. „8, 9, 10."

Die Spontansprache ist beschränkt auf eine Reihe immer wiederkehrender Worte, die sie in der Regel ganz unvermittelt ausruft. Irgendein Sinn ist aus ihren spontanen Produktionen nicht zu erkennen. Es wäre allerdings möglich, daß die bisweilen lange Zeit hintereinander wiederholten Worte: „Kaffee, Schokolade, Butterbrot, gelbe Rüben" ein

Ausdruck dafür sein sollen, daß das Kind etwas zu essen haben will, zumal es auch ruhig wird, wenn man ihr etwas gibt. Ganz ausnahmsweise konnten jedoch einige Äußerungen der Kranken festgestellt werden, die einen Sinn erkennen ließen, und deren Worte richtig zusammengefügt waren, Äußerungen, die nicht auf vorher Gehörtes oder Auswendiggelerntes zurückzuführen waren. Als sie sich nach einem Orte im Krankensaal, wo sie Lärm hörte, hintastete, sagte sie: „Ich kann nichts mehr sehen.“ Andere solche Äußerungen sind: „Der Vater ist fort,“ „Die Mutter ist in den Wolken,“ „Bouillon trinke ich gern.“

Taktile Reize oder Geschmacks- und Geruchsempfindungen wecken das entsprechende Wort nicht. In die Hand gegebene Gegenstände lebender oder lebloser Art betastet sie schnell mit den Händen und meist gleichzeitig auch mit Mund und Gesicht; wenn sie diese nicht essen kann, zerreißt oder zerzupft sie sie. Wenn man ihr Schokolade oder etwas Ähnliches in den Mund steckt, sagt sie nie das entsprechende Wort; fragt man sie danach, so plappert sie nur einen Teil der Frage nach, sofern sie überhaupt etwas sagt.

Ist das Schokolade? „Ist das, ist das.“
Ist das Schokolade? „Schokolade.“
Ißt du sie gern? „Gerneke.“
Willst du gelbe Rüben? „Gelbe Rüben.“

Ihre Bewegungen und Handlungen sind im allgemeinen zweckgemäß. Sie macht geschickte Abwehrbewegungen bei starkem, plötzlichem Lichtschein, schreckt auf bei Lärm, tastet sich gut zurecht, weicht ohne Schwierigkeiten aus. Beim Essen führt sie zweckmäßige Bewegungen aus: sie hält den Teller mit der einen Hand, löffelt die Suppe mit der anderen in den Mund usw.

Einige Male wurde beobachtet, daß die Kranke die Aufforderungen: „Gib mir die Hand,“ „gib mir die rechte, die linke Hand,“ richtig befolgte, nachdem sie sie zuvor nachgesprochen. (September.)

Januar 1905: Patientin ist viel ruhiger. Kann mehr im Bett gehalten werden. Oft unrein, zerreißt sehr viel.

Lumbalpunktion: Keine Druckerhöhung des ausfließenden Liquor; keine Vermehrung des Eiweißes und der zelligen Elemente.

März: Das Wortverständnis ist immer in gleicher Weise gestört. Daß sie Aufforderungen befolgte, wurde nie wieder beobachtet. Spontane sinngemäße Äußerungen waren äußerst selten. Das Nachsprechen ist nur zeitweilig auszulösen. In letzter Zeit hängt sie an die meisten Worte ein „ke“ an:

Kennst du mich? „Kennsteke.“
Gelbe Rüben. „Gelbeke.“
Schokolade. „Schokoladeke.“

Mai: Psychisch im wesentlichen gleich, nur ist sie viel ruhiger wie früher; zeitweilig singt und lärmt sie noch, meist liegt sie teilnahmslos im Bett oder Bad und zupft an ihrer Wäsche herum. Öfters wurde festgestellt, daß das Kind beim Geklirr des in den Saal getragenen Eßgeschirrs Worte ausrief, wie: „Kaffee, Bouillon, gelbe Rüben, Butterbrot“ usw.

Körperlich etwas reduziert. Sehr blaß. Neigt viel zu Furunkeln und Abzedierungen

Juli: Tagsüber meist ruhig. Ist außer Bett im Garten, geht dort, wenn sie geführt wird, verhältnismäßig geschickt; macht auch selbständig Gehversuche und tastet sich zurecht Keine besonderen neurologischen Qualitäten des Ganges. Abends vielfach Temperatursteigerungen auf 38 bis 38,5°. Ist nachts auch wieder viel unruhiger, zumal wenn sie fiebert; singt und spricht dann viel. Auf Fragen und Aufforderungen niemals sinnentsprechende Reaktionen.

August — September: Dauernde Verschlechterung des körperlichen Befindens. Allmähliche Gewichtsabnahme. Abends regelmäßige Temperatursteigerungen (um 38,5° herum). Lungenspitzenaffektion. Darmerscheinungen: abwechselnd Verstopfung und heftige Diarrhöen.

Blutuntersuchung (Herr Privatdozent Dr. Schleip): Geringe neutrophile Leukozytose, keine anämischen Symptome des Blutes.

Oktober — November: Langsamer körperlicher Verfall. Verschlimmerung der Lungen- und Darmerscheinungen. Abends häufig 39 bis 39,5°. Puls entsprechend frequent. Keine Änderung des neurologischen und psychischen Befundes.

In letzter Zeit hat sie abends und nachts, besonders wenn sie hohe Temperaturen hatte, immer von neuem und hintereinander gerufen: „Durst — Durst han i — Wasser — Wasserdurst — Wasserglas — W(e)in trinken."

Jedesmal, wenn man ihr dann etwas zu trinken brachte, nahm sie davon und war eine Weile ruhig. — Bei und nach der Ohrenuntersuchung, die ihr offenbar schmerzhaft war, rief sie laut: „Satan, Schuft, du Satan, laß mich go." Ebenso sagte sie weinend, wenn man sie beim Einschlafen störte: „Will schlafen, i will schlafen, schlafen." Nachsprechen wie früher ohne Auffassung des Wortsinnes, Weitersagen automatisierter Reihen (Zahlen, Lieder).

Dezember 1905: Seit ca. 10. Dezember beträchtliche Verschlimmerung des Allgemeinzustandes. Fieber (abends 39,5° und mehr). Sehr unruhig und lebhaft, besonders abends und nachts. Profuse Durchfälle. Seit 17 stiller, matt und hinfällig; nur abends etwas lebhafter. Spricht nicht mehr nach, sagt aber oft lange Zeit hintereinander: „Durst, Durst han i, Durstewasser, Milch." Nimmt viel Flüssigkeit, keine feste Nahrung mehr. Vom 22. ab schwer benommen. Temperatur 40° und darüber. Kolossale Muskelunruhe, Jaktationen. Zeitweilig Deviation conjunguée der Augen und des Kopfes, bald nach links, bald nach rechts. Oft maximal weite Pupillen. Bisweilen trismusartiger Krampf der Kiefermuskeln. — Allmählich treten in allen Muskelgebieten Spannungen auf, die aber nicht konstant sind. Klonische Zuckungen im Facialisgebiet rechts. Enge Pupillen. — 23. Dezember: Beständige Muskelzuckungen, die sich oft zu kurzen epileptiformen Anfällen verstärken. Flackern der Gesichtsmuskulatur. Steifigkeit der Wirbelsäule, keine Nackenstarre, Abdomen weich. Schmerzempfindung sehr herabgesetzt. Temperatur 39° und darüber. Diarrhöen. Abends Exitus.

Die wesentlichsten Daten der Krankengeschichten wären

also folgende: Von fünf Kindern einer Familie erkrankten die vier jüngeren an einem mit Erblindung komplizierten, rasch zur Verblödung führenden Prozesse. Nur das älteste Kind blieb gesund. Nach dessen Geburt hat sich der Vater angeblich syphilitisch infiziert. Die vier Geschwister erkrankten alle in demselben Lebensalter, nämlich im sechsten Jahre, und zwar unter den gleichen Symptomen: unter epileptischen Anfällen, rascher Verblödung und ebenso rasch fortschreitender Sehschwäche. Als Ursache für die Sehstörung ergab die ophthalmoskopische Untersuchung durch Herrn Professor Axenfeld und Herrn Dr. Stock eine Retinitis pigmentosa resp. eine retinale Atrophie mit mehr oder weniger ausgesprochener Pigmenteinwanderung (s. u. S. 238). Bis zu der Zeit, wo die Sehschwäche manifest wurde, waren schwerere Anomalien in der allgemeinen Entwickelung nicht beobachtet worden; bei dem jüngsten wurde sogar ausdrücklich betont, daß es ein besonders gewecktes Kind gewesen sei. Die Erkrankung bei diesem jüngsten Kinde unterschied sich von der bei den anderen in einigen nebensächlichen, aber interessanten Punkten: Die epileptischen Anfälle, die bei den älteren Geschwistern etwa alle 14 Tage und dann meist gehäuft auftraten, kamen bei ihr nur drei- oder viermal im Beginne des Prozesses und dann noch, in abortiver Form, kurz vor dem Tode vor. Während die drei älteren Geschwister still verblödeten, entwickelte sich bei dem jüngsten im Anfange ein läppisch-heiterer Erregungszustand mit Unsauberkeit, Schlaflosigkeit etc. Und endlich waren bei dem jüngsten Kinde einzelne psychische Leistungen auch in elektiver Weise stärker betroffen: es war schon frühzeitig das Wortsinnverständnis aufgehoben, während das Wortlautverständnis erhalten blieb: die Kranke konnte nachsprechen, verstand aber den Sinn einfachster Aufforderungen und Fragen nicht. Das heißt also: es kam im Laufe der Verblödung, unabhängig von epileptischen Insulten oder ähnlichen Zufällen, zu Störungen, die in das Gebiet der transkortikalen Aphasie zu rechnen sind. — Bei allen vier Geschwistern ließen sich irgendwelche spinalen Symptome, überhaupt irgendwelche Erscheinungen, die auf eine herdförmige oder systemartige zentrale Läsion zu beziehen wären, mit Sicherheit ausschließen. Das gilt auch für alle die Reiz- und Lähmungserscheinungen, die etwa auf eine infantile Paralyse hätten hindeuten können.

Vor der Erörterung der nosologischen Stellung dieser familiären Erkrankung soll hier — wenn auch nur in Kürze — ein Symptom seines allgemeinen klinischen Interesses wegen besonders besprochen werden: die aphasieartigen Störungen bei einem dieser Kinder.

Man könnte vielleicht gegen die Berechtigung, hier von aphasieartigen Symptomen zu reden, einwenden, diese Ausfallserscheinungen seien lediglich die Folge hoher Demenz; es liege also kein Grund vor, sie als „aphasisch" zu bezeichnen. Heilbronner[17] hat diese Frage in seiner bekannten Arbeit „über die Beziehungen zwischen Demenz und Aphasie" erörtert; ebenso hat dies Liepmann[25] getan. Es wäre also überflüssig, wollte ich hier auf diese Frage eingehen. Auch hier hat meines Erachtens die aphasische Störung die Bedeutung einer Komponente des allgemeinen Schwachsinns. Ihr Interesse gewinnt sie in erster Linie durch den Vergleich mit dem psychischen Befunde bei den anderen Geschwistern: wir sehen hier klar nebeneinandergestellt, wie die gleiche familiär auftretende Hirnerkrankung das eine Mal lediglich eine allgemeine Herabsetzung aller psychischen Funktionen in gleicher Weise bedingt, während sie ein anderes Mal von vorneherein gewisse individuell zusammengehörige Assoziationsmechanismen stärker beschädigt und dadurch auch elektive psychische Ausfälle herbeiführt.

Welcher Art sind die aphasieartigen Symptome bei der Kranken? Das Kind kann nachsprechen; es tut das nicht zwangsmäßig, automatisch, sondern nur hier und da, es wiederholt die Worte meist in fragender oder rufender Art, je nachdem, wie man sie ihr vorgesprochen. Es versteht den Sinn der ihm zugerufenen Worte nicht. Nur ganz ausnahmsweise, und zwar nur während einer auf wenige Tage beschränkten Zeit, konnte beobachtet werden, daß die Kranke der einfachen Aufforderung zum Handgeben nachkam, nachdem sie die ihr zugerufenen Worte zuvor nachgesprochen.*) Der aktive Teil der Sprache ist äußerst reduziert; einzelne Worte und Anfänge mancher Lieder kehren immer wieder. Ihre spontanen

*) Es erscheint diese Feststellung besonders bemerkenswert wohl im Hinblick auf die von Arnaud aufgestellten Formen von transkortikaler sensorischer Aphasie, speziell der „surdité verbale mentale (avec défaut complet d'intelligence des mots)" und der „surdité verbale mentale (avec intelligence des mots consécutive à leur articulation)", und vor allem im Hinblick auf Picks[38] Ansicht von den graduellen Differenzen dieser beiden Formen transkortikaler sensorischer Aphasie (vgl. S. 19 und 42 seiner „Beiträge").



Äußerungen lassen gewöhnlich keinen Sinn oder Anlaß erkennen. Einige Male jedoch hat sie Äußerungen, sogar in Satzform, getan, die nicht eingelernt und auch inhaltlich verständlich waren. Ich erinnere hier vor allem an das immer von neuem gerufene: „Durst, Durst han i, Durstewasser" in der Zeit, wo sie hoch fieberte, und an die Äußerungen ihres Schmerzes und Unmutes bei und nach der Ohruntersuchung („Du Satan, laß mich go"). Durch taktile Reize wie durch Geruchs- und Geschmacksempfindungen ist es nicht möglich, den entsprechenden Wortbegriff resp. das entsprechende Wort zu wecken. Wohl aber löst bei ihr ein oft wiederkehrendes Geräusch, das regelmäßig ein für sie offenbar wichtiges Ereignis einleitet (das Klirren des Geschirres, dem das Austeilen des Essens folgt), eine bestimmte Reihe von Vorstellungskategorien aus, als deren Ausdruck man wohl die sehr begehrlich hintereinander gerufenen Worte „Kaffee, Butterbrot, Bouillon" deuten darf. Schließlich kann man die Kranke bisweilen durch Vorsagen des Anfanges gewisser „automatisch eingelernter Reihen" (Vaterunser, Zahlen, Verschen), zum teilweisen Weiteraufsagen bewegen (Wernicke[58]).

Das Wesentlichste an dieser aphasischen Störung — neben der sich übrigens andere Herdsymptome, etwa asymbolischer oder apraktischer Art, nicht nachweisen ließen — wäre demnach: aufgehobenes Wortsinnverständnis bei erhaltenem Wortlautverständnis (im Sinne Wernickes und Liepmanns), außerdem eine sehr starke Beschränkung der Willkürsprache. Im Wernicke-Lichtheimschen Schema wären also die Verbindungsbahnen zwischen sensorischem und motorischem Zentrum und deren zuleitende resp. ableitende Schenkel intakt; wir hätten die hier vorliegende Störung jenseits davon in die „aufwärts" gelegenen Bahnen und Zentren, d. h. in das supponierte Begriffszentrum und in seine assoziativen Verbindungen mit dem „peripherischen" Sprachapparat zu lokalisieren. Wir haben es zu tun mit einer transkortikalen Aphasie, und zwar mit einer totalen sensorischen und einer partiellen motorischen transkortikalen Aphasie.

Der Fall würde also in die Gruppe jener Fälle gehören, deren genauere Beschreibung wir in erster Linie Pick, Heilbronner und Liepmann verdanken, und die neuerdings besonders von Rosenfeld[41] besprochen sind. Ich meine solche Verblödungsprozesse, bei denen es zur Entwickelung von Herd-

symptomen aphasischer resp. asymbolischer oder apraktischer Art kommt, und bei denen dieses Symptom, ebenso wie die Erscheinungen der allgemeinen Demenz, als ein Ausdruck der diffusen, hier und da stärker akzentuierten Hirnerkrankung anzusehen ist. Ob auch in unserem Falle, ähnlich wie bei einigen in der Literatur niedergelegten Beobachtungen, diesem Herdsymptom lokal stärkere Veränderungen entsprechen, davon wird nachher die Rede sein (Teil II).

Ein besonderes Interesse hat dieser Fall vielleicht noch deshalb, weil dieses umschriebene Ausfallssymptom hier auch einmal bei einer in frühester Jugend erworbenen Verblödung beobachtet werden konnte. Ich kann nicht übersehen, ob dies bisher beschrieben ist; sicherlich ist es hier sehr viel weniger bekannt als bei den auf seniler Involution oder auf arteriosklerotischen resp. spezifisch syphilitischen Gefäßerkrankungen beruhenden Hirnatrophien. Wie bei diesen Erkrankungen bleibt auch hier die älteste Sprachbahn, „auf welcher nachgesprochen wird", verschont, während die höheren Sprachfunktionen versagen (Bischoff[32], Liepmann): es wird der Wortlaut perzipiert, aber der zugehörige Begriff nicht geweckt; aufgehoben ist die „sekundäre Identifikation", erhalten die „primäre Identifikation". So erscheint der hohe, mit dem Begriffsleben eng verbundene Sprachmechanismus zurückversetzt auf jene Stufe der verständnislosen Echosprache, auf der das Kind kurze Zeit verweilt, und auf der manche Idioten zeitlebens bleiben (Liepmann). Von dieser Echosprache solcher von Geburt an idiotischen Kinder unterscheidet sich die hier vorliegende Störung allein schon dadurch, daß hier der bereits erworbene Sachbegriff der Worte sich aus dem Sprachlautverständnis wieder gelöst hat, während es dort nie zu einer sekundären Identifikation des Wortklanges gekommen war. —

Wir verlassen die Besprechung dieser transkortikal-aphasischen Störung und erörtern nun die Frage nach der nosologischen Stellung der hier vorliegenden familiären Krankheit.

Wir haben es zu tun mit einem Prozeß, der — das ist das Wesentlichste — zu einer Unterbrechung und schweren Zerstörung des in Entwickelung befindlichen Seelenlebens geführt hat. Man wird diesen Krankheitsprozeß nach der meist üblichen Gepflogenheit noch zur Idiotie rechnen dürfen, wennschon der Termin der Verblödung über die aller-

ersten Lebensjahre hinausgerückt ist. Schließlich ist ja — ich verweise nur auf die eingangs zitierte Arbeit Alzheimers — der Name „Idiotie" lediglich eine Kompromißbezeichnung für die verschiedensten angeborenen oder früherworbenen schweren psychischen Defektzustände; es ist irrelevant, ob man außer den angeborenen nur die in den ersten Lebensjahren erworbenen oder auch, wie manche Autoren es tun, noch die in den späteren Kinderjahren (bis zum 7. Jahre) auftretenden Verblödungsprozesse zur Idiotie rechnet.

Bezeichnet man das vorliegende Krankheitsbild nach seinen klinischen Grundzügen (der Familiarität, der progressiven Verblödung, der progressiven Erblindung), so wird man es eine „familiäre amaurotische Idiotie" oder, wenn man bei dieser in frühem Kindesalter erworbenen Verblödung schon von Demenz reden will, eine „familiäre amaurotische Demenz" nennen können. ([50])

In meinem ersten Vortrage über diese Krankheit und auch in der Mitteilung im Neurologischen Zentralblatt hatte ich mich dahin geäußert, daß mit dieser Bezeichnung „familiäre amaurotische Idiotie" nichts über die Zugehörigkeit dieses Prozesses zu der schlechthin so benannten familiären amaurotischen Idiotie, der Sachsschen Krankheit, ausgesagt sein soll. Mit dieser Krankheit hätten meine Fälle nichts weiter als die rein äußerliche Eigentümlichkeit gemeinsam, daß sie beide familiär auftreten, und daß sie zu frühzeitiger Verblödung und Erblindung führen. Sonst seien sie klinisch (und auch anatomisch) durchaus verschieden. Zum Beweise dieser erheblichen grundsätzlichen Differenzen beider Krankheitsprozesse wurde zuerst auf den verschiedenartigen Beginn der Erkrankungen verwiesen: die Sachssche Idiotie ist, abgesehen von ganz vereinzelten Ausnahmen, eine Krankheit der beiden ersten Lebensjahre; in unseren Fällen tritt das Leiden dagegen erst im Beginne der zweiten Dentition auf. Der allgemeine Krankheitsverlauf ist dort rasch, oft geradezu foudroyant, er erreicht sein Ende, wenn wir von zwei oder drei Beobachtangen mit mehrjährigem Verlaufe absehen, spätestens im dritten Jahre, sein Finale ist schwerer Marasmus; hier erstreckt sich der Krankheitsverlauf über zehn und mehr Jahre, die Kinder bleiben allerdings in der körperlichen Entwickelung zurück, sie werden aber nicht eigentlich marantisch; die Todesursache bei dreien dieser Kinder war eine interkurrente Lungenerkrankung, bei dem vierten eine

schwere Darmtuberkulose. Charakteristisch für die Sachssche Krankheit ist die allgemeine Körperlähmung, die sich mit spastischen oder ataktischen oder amyotrophischen Erscheinungen komplizieren kann; in meinen Fällen ist davon keine Rede. Endlich aber — damit schloß diese nur in den gröbsten Zügen durchgeführte Gegenüberstellung — ist bei der eigentlichen familiären amaurotischen Idiotie der ophthalmoskopische Befund scharf gekennzeichnet durch die eigenartige Maculaveränderung, der oft eine Opticusatrophie folgt oder vorausgeht; bei der hier vorliegenden Erkrankung aber ist die Erblindung bedingt durch eine retinale Atrophie mit mehr oder weniger deutlicher Pigmenteinwanderung. Nach alledem schien es gerechtfertigt, von einer „rein äußerlichen" Ähnlichkeit der Fälle hier mit denen vom Sachsschen Typus zu sprechen.

Nun hat im vergangenen Jahre Vogt in seiner eingangs zitierten Arbeit „über familiäre amaurotische Idiotie und verwandte Krankheitsbilder" versucht, den Beweis zu erbringen, daß die Sachssche Krankheit nur als die eine, als die „infantile" Form einer großen Krankheitsgruppe anzusehen ist, deren zweite, „juvenile" Form Vogt in dieser klinischen Studie abgrenzt. Zu dieser zweiten Form gehören vor allem die „familiären zerebralen Diplegien" von Higier[19, 20, 21], Freud[14] und Pelizaeus[35]. Den Fällen dieser Autoren reiht Vogt noch einige Fälle eigener Beobachtung an. — Es fragt sich daher jetzt: Wie verhalten sich nosologisch meine Fälle gegenüber dieser Gruppe von Vogt? Handelt es sich, wie Vogt glaubt, um Fälle, die den seinigen „durchaus nahestehen" (S. 327)?

Die Zugehörigkeit der infantilen (Sachsschen) Form und der juvenilen zu einem großen Grundtypus ist nach den Darlegungen Vogts dadurch erwiesen, daß „die von Sachs für seine Form als charakteristisch aufgestellte Symtomgruppe auch für den gemeinschaftlichen Typus gilt"; in allen prinzipiellen Eigentümlichkeiten stimmen die infantile und juvenile Form überein. So zuerst in der Ätiologie: die Krankheit ist hier wie dort exquisit familiär. Meistens stammen die Individuen aus schwer belasteten Familien. Lues der Erzeuger wird nirgends erwähnt. Charakteristisch für beide Gruppen ist die Trias der Symptome: Erblindung, Lähmung und Verblödung. Alle drei sind durchaus progredient. Die Sehschwäche, die oft das erste Symptom ist, verschlimmert sich zu vollständiger Blindheit; die Lähmung steigert sich langsam und führt zu völliger Gebrauchsunfähig-

keit der Glieder, sie ist bald schlaff, bald spastisch, ihr Typus ist stets zerebral; progressiv ist endlich die Verblödung. So werden die ursprünglich normalen Kinder blödsinnig, gelähmt und blind. Schließlich führt die ebenfalls progressive Schwäche zum Tode. Beide exquisit familiären Erkrankungen beruhen auf endogenen Ursachen, auf dem Insuffizientwerden zentraler Systeme und Zentren: das Versagen bestimmter Systeme bedingt die motorische und optische Funktionsstörung, die diffuse Schädigung des Zentralorgans den Blödsinn und den allgemeinen Verfall.

So ist es nach Vogts Darlegungen allerdings sehr wahrscheinlich, daß beide Formen zu einer großen Krankheitsgruppe gehören, und daß die trennenden Momente nur Modifikationen eines einheitlichen Typus sind — eine Ansicht, die in ähnlicher Form bekanntlich schon Higier und Freud ausgesprochen hatten. Die trennenden Momente sind erstens die Prädisposition der jüdischen Rasse bei der Sachsschen Krankheit, zweitens das Fehlen des charakteristischen Maculabefundes bei der juvenilen Form, drittens der spätere Beginn und der langsamere Verlauf der Erkrankung bei den Fällen der Gruppe II.

Es geht wohl schon aus diesen kurzen Sätzen, die ich dem Resumé der Vogtschen Arbeit entnehme, zur Genüge hervor, daß die Frage der Zugehörigkeit meiner Fälle zur „familiären amaurotischen Idiotie“ nicht mehr so ohne weiteres verneint werden darf. Die ganze Gruppe ist viel ausgedehnter geworden, so daß auch ihre Grenzen viel weiter gezogen sind. Von den Argumenten, die wir gegen die Zugehörigkeit dieser Fälle zur familiären amaurotischen Idiotie geltend machten, hat — wenn man sich auf den Standpunkt von Higier-Vogt stellt — der Hinweis auf den langsameren Verlauf und den Beginn im späteren Kindes- oder Knabenalter seine Beweiskraft verloren: darin würden sie mit den Fällen der Gruppe II wohl übereinstimmen. Ferner hat auch hier die Erkrankung einen durchaus progressiven Charakter; ob allerdings der zentrale Prozeß als solcher perniziös ist, ließ sich an diesen Fällen einwandfrei nicht erweisen, da bei allen vier Kindern der Tod durch den Lungen- und Darmbefund zur Genüge erklärt war. „Immerhin ist es bemerkenswert, daß diese Kinder alle etwa in demselben Lebensalter, in den ersten Pubertätsjahren, ad exitum kamen.“

Wie aber steht es in meinen Fällen mit der Gruppierung der Hauptsymptome, die diesen von Vogt umschriebenen

Haupttypus charakterisieren: mit der neben der psychischen Schwäche progressiv zunehmenden Blindheit und Lähmung? Von irgendwelchen Lähmungen kann in meinen Fällen keine Rede sein: wir finden nichts von schlaffen oder spastischen Paresen, nichts von Funktionsbehinderung der Rumpfmuskeln, keine amyotrophischen Symptome, überhaupt keine motorische Schwäche. Gerade die motorischen Erscheinungen waren aber in erster Linie bestimmend für die Zusammenfassung der Fälle von Sachsscher Krankheit mit den von Higier, Freud und Pelizaeus beschriebenen „familiären zerebralen Diplegien" zu einem gemeinsamen familiären Typus. Die Blindheit ferner ist in meinen Fällen die Folge einer retinalen Atrophie mit Pigmenteinwanderung. Für die familiären Diplegien mit Blindheit und Demenz ist dagegen die Erkrankung des peripheren optischen Neurons charakteristisch, sie ist ophthalmoskopisch gekennzeichnet durch den Befund einer gewöhnlichen Opticusatrophie. — Nun berichtet Vogt allerdings auch über Fälle, die nach allem zur familiären amaurotischen Idiotie und zwar zur Gruppe II gehören, in denen die Sehstörung aber nicht auf eine Erkrankung des peripheren, sondern auf degenerative Veränderungen des zentralen Neurons zurückzuführen ist. Nach Vogts Darlegungen ist darin kein prinzipieller Unterschied gegenüber dem gewöhnlichen Befunde bei seiner Gruppe II zu sehen; es handele sich nur um eine andersartige Lokalisation der Erkrankung des optischen Systems. Ähnlich wie bei den familiären Erkrankungen des motorischen Systems diese oder jene Komponente der ganzen Bahn hauptsächlich erkranken kann, so auch hier. Es sei in diesen atypischen Fällen das zentrale optische Neuron nur das zunächst und zumeist befallene — eine Auffassung, mit der auch die Untersuchungsergebnisse Schaffers bei der echten familiären amaurotischen Idiotie (Sachs) übereinstimmen würden: auch Schaffer spricht davon, daß die Blindheit hier keineswegs immer peripherischen Ursprungs ist; die Fälle, in denen Sehnerv und subkortikale Ganglien intakt wären, lehrten vielmehr, daß die Erblindung hier ihre Ursache in dem diffusen degenerativen zentralen Prozeß hat. Prinzipiell wichtig wäre demnach die Erkrankung des optischen Systems überhaupt; welcher Abschnitt davon affiziert ist, wäre von untergeordneter Bedeutung. Wendet man diese Auffassung auch auf meine Fälle an, so würde man auch hier die retinale Atrophie lediglich als eine durch die besondere Lokali-

sation ausgezeichnete Modifikation der optischen Systemerkrankung auffassen dürfen. Das Gegenstück zu den Fällen mit kortikaler Blindheit, also mit Erkrankung des „zentralsten" Abschnittes der optischen Bahnen, würde der Befund hier bilden: das „pheripherste" Gebiet des aus verschiedenen Abschnitten zusammengesetzten peripheren optischen Apparates ist hier erkrankt; die lichtempfindenden Elemente, die Stäbchen und Zapfen der Retina *), sind hier zugrunde gegangen (vgl. die anatomischen Ausführungen).

Zufolge einer solchen Auffassung läge also auch in der Eigenart der Blindheit in meinen Fällen kein prinzipieller Unterschied gegenüber den Fällen der juvenilen Gruppe. Und wenn man schließlich noch geltend macht, daß auch die Lähmung nicht immer so prononciert zutage tritt (Vogt l. c. S. 330) oder fast ganz fehlen kann, so würde auch damit ein Grund gegen die Absonderung meiner Fälle von Vogts Gruppe II der familiären amaurotischen Idiotie wegfallen. Die Grenzen würden freilich damit immer weitere. Da nach Vogt kein Grund vorliegt, die Fälle von familiärer zerebraler Diplegie ohne Demenz (Freud) abzusondern, so müßten wir mit dem gleichen Rechte auch die familiären Amaurosen ohne Diplegie und Demenz und die familiären Blödsinnsformen ohne motorische und optische Systemerkrankungen hierher rechnen. Dann aber würden sich die Kennzeichen dieses Typus noch mehr verwischen, zumal dann auch in diese Gruppe die zahlreichen Fälle aufgenommen werden müßten, in denen Kinder der gleichen Familie in demselben Lebensalter, etwa im Beginne der zweiten Dentition, psychisch erkranken und — häufig unter epileptischen Anfällen — rasch verblöden (Binswanger[6], Gowers, Kowalewsky[23], Jolly[22] u. a.). Es sind das bekanntlich Krankheitsprozesse, in deren Ätiologie die hereditäre Lues eine hervorragende Rolle spielt (Rabl[40], Binswanger, Kowalewsky, Fischl[12], Nonne[32] u. a.). Und auch für unsere Fälle scheint, im Gegensatz zu der infantilen und juvenilen familiären amaurotischen Idiotie, dieses ätiologische Moment zuzutreffen — soweit wir uns auf unsere anamnestischen Erhebungen verlassen können. Diese auf hereditärer Lues basierenden epileptisch-idiotischen

*) Da dieses Sinnesepithel, ebenso wie die anderen Netzhautschichten, aus einem Teile der ursprünglichen Gehirnanlage entstanden ist, müßten wir seinen elektiven Untergang hier eine zentrale Systemerkrankung nennen; insofern wäre also die vorhin gegebene Besprechung der Symptome, in welcher das Fehlen systemartiger zentraler Degenerationen ausdrücklich betont wurde, einzuschränken.

Prozesse sind in der Regel nicht angeboren, sondern genau wie bei uns beginnen sie gern in dem prädilegierten Alter der zweiten Dentition (Hutchinson, Rabl). Wir wissen ferner auch, daß diese oft mit Epilepsie vergesellschaftete Verblödung vielfach „das einzige Zeichen der elterlichen Lues ist", daß bei vielen solcher Kinder niemals spezifisch luetische Erscheinungen irgendwelcher Art zur Beobachtung kommen, wie das ja auch für unsere Kranken gilt. *)

Von diesen einfachen infantilen resp. juvenilen familiären Verblödungen auf hereditär luetischer Grundlage führen mannigfache Beziehungen zu solchen Verblödungsprozessen, die sich gleichzeitig mit Amaurose oder mit Amaurose und Motilitätsstörungen komplizieren, und in denen ebenfalls oft Lues der Eltern nachweisbar ist. Ich meine die Fälle, in denen Opticusatrophie mit oder ohne chorioiditische Veränderungen die Blindheit bedingen, und in denen die Lähmung auch auf eine Pyramidenbahnaffektion zurückzuführen ist (Peskin[36], Fischl, Bury[8] u. a.).

Aus diesen Betrachtungen geht das eine wohl mit genügender Deutlichkeit hervor, daß scharfe Grenzen zwischen allen diesen familiären nervösen Erkrankungen nicht zu ziehen sind — eine Tatsache, die ganz besonders durch Vogts interessante Arbeit neue Beweise gefunden hat. Um einzelne gut gekennzeichnete Typen gruppieren sich mehr oder weniger abweichende Formen, die sich wieder mit den Abarten benachbarter Typen berühren. So geht es auch mit unseren Fällen: an ihrer Verwandtschaft mit den Fällen der Gruppe II von Vogt wird man füglich ebensowenig zweifeln können, wie an ihren nahen Beziehungen zu der letzterwähnten Gruppe mit luetischer Ätiologie. Klarheit über ihre nosologische Stellung wird erst die pathologische Anatomie geben können.

Trotz aller Beziehungen aber zu verwandten familiären nervösen Erkrankungen bleibt diese besondere, bisher unbekannte Form von familiärer amaurotischer Idiotie doch so

*) Die Unterschiede des hier in Rede stehenden Krankheitsprozesses von jenen nicht seltenen Fällen, in denen sich neben einer echten Retinitis pigmentosa gleichzeitig noch andere angeborene Anomalien, speziell solche psychischer Art (Schwachsinn), finden, und in denen diese Anomalien ebenso wie die Netzhautentartung die Folgen der Konsanguinität der Eltern sind (Fuchs), brauchen hier nicht weiter besprochen zu werden; es handelt sich da um einfache, im wesentlichen stabile psychische Schwächezustände, von denen der Prozeß hier mit seiner ausgesprochenen Tendenz zur Progression schon ohne weiteres abgegrenzt sein dürfte.



scharf gekennzeichnet und eigenartig, daß sich ihre Abgrenzung schon aus klinischen Gründen rechtfertigt.

Anatomische Untersuchungen.

Makroskopischer Befund.

Der Sektionsbefund stimmt bei allen drei von mir untersuchten Fällen im wesentlichen überein. Ich beschränke mich deshalb hier darauf, nur mein Sektionsprotokoll vom ersten Fall in Kürze wiederzugeben. Die geringen Abweichungen im Befunde bei den beiden anderen Fällen, die nur Veränderungen der Brust- und Bauchorgane betreffen, werden im Anschluß daran erwähnt werden.

Sektion sechs Stunden post mortem.

Abgemagerte kindliche Leiche. Keine Starre. Kleine Dekubitalgeschwüre in der Kreuzbeingegend.

Schädeldach leicht löslich, symmetrisch, nicht verdickt. Diploë reichlich, blaß. Dura: Innenfläche glatt und glänzend; mäßiger Blutgehalt. Sinus frei. Meningen: allenthalben in den Maschen klare Flüssigkeit. Deutliche Vermehrung des Liquor. Leichte Trübung der Meningen nur in der Nähe der Medianfurche. Basale Gefäße und ihre Verästelungen zart. Opticus von normaler Dicke, weiß und glänzend; auch die übrigen Hirnnerven ohne Besonderheiten.

Windungen überall gut ausgebildet, nirgends nachweisbar zugespitzt oder abgeflacht. Sulci hier und da etwas verbreitert, doch nirgends auffallend klaffend. Ventrikel in den hinteren und unteren Abschnitten deutlich erweitert. Vermehrung der Ventrikelflüssigkeit. Ependym glatt und glänzend.

Gehirngewebe feucht, auf der Schnittfläche glänzend, besonders in den temporalen und frontalen Abschnitten. Konsistenz gut. Rinde allenthalben gegen das Mark scharf abgegrenzt. Keine nachweisbare Verschmälerung des Rindenbandes. Basale Ganglien an der Oberfläche und auf dem Durchschnitt o. B. Thalamus in den hinteren Partien etwas verschmälert. Rautengrube nicht erweitert, glattes Ependym. Kleinhirn und Hirnstamm ohne Befund, ebenso das Rückenmark. Querschnittzeichnung der Substanz scharf. Spinalganglien von normaler Größe und Konsistenz.

Aus dem Sektionsbefund an den Bauch- und Brustorganen: Schlaffes Herz, zarte Arterien, speziell glatte, zartwandige und elastische Aorta. Tuberkulöse Pneumonie. Fettige Muskatnußleber. Stauungsmilz, weiche Pulpa. Stauungsniere. Nebenniere gut gezeichnet. Tuberkulöse Darmgeschwüre.

Fall II: Befund am Zentralnervensystem wie in I. Gefäßsystem auch hier intakt. Pyopneumothorax infolge Perforation einer apfelgroßen

Kaverne. Tuberkulöse Einschmelzung des Lungengewebes in den oberen Partien beider Lungen. Parenchymatöse Trübung der drüsigen Bauchorgane.

Fall III: Sektion nach einer Stunde. Zentralnervensystem wie in den beiden anderen Fällen. Keine Volumsunterschiede zwischen rechter und linker Hemisphäre, speziell keine elektiven Atrophien in den Schläfelappenwindungen. Gefäßapparat intakt. Tuberkulöse Infiltrationen in den Oberlappen beider Lungen; relativ frische, wenig ausgedehnte Veränderungen. Tuberkulöse Darmgeschwüre in der ganzen unteren Hälfte des Dünndarms, sehr dicht gestellt, konfluierend.

Der Sektionsbefund am Nervensystem bietet also wenig Bemerkenswertes. Die Volumsverminderung des Großhirns ist nur angedeutet; eine nachweisbare Rindenverschmälerung fehlt. Der geringen Atrophie entspricht ein mäßiger Hydrocephalus externus und internus. Die hinteren Thalamusabschnitte sind gegenüber der Norm nur unbedeutend verschmälert. Die Hirnsubstanz ist stellenweise ziemlich ödematös. — Aus dem übrigen Sektionsbefunde ist besonders hervorzuheben das Fehlen von irgendwelchen syphilisverdächtigen Veränderungen und die intakte Beschaffenheit des Gefäßapparates.

Mikroskopischer Befund.

In allen drei Fällen stimmen, wie ich das bereits in meinen beiden letzten Mitteilungen [49, 51] betont habe, die histologischen Bilder in allen wesentlichen Zügen überein. Es bestätigte die Untersuchung des 2. und 3. Falles die früher geäußerte, auf die Gleichartigkeit der klinischen Eigentümlichkeiten gegründete Vermutung, daß den klinisch kongruenten Fällen auch das nämliche histologische Gesamtbild gemeinsam sei. So kann sich jetzt, wo die Kongruenz des anatomischen Substrates erwiesen ist, die nachfolgende Schilderung der histologischen Veränderungen, die den hier in Rede stehenden Prozeß kennzeichnen, auf das Gesamtergebnis der Untersuchung dreier gleichartiger Fälle stützen. — Was also im folgenden von den Resultaten der histologischen Untersuchung gesagt wird, gilt für alle drei Fälle in gleicher Weise. Die Unterschiede in dem einen oder andern Falle sind so geringfügiger Natur, daß sich eine gesonderte Besprechung des Einzelfalles erübrigt. Eine kurze Berücksichtigung sollen

diese unwesentlichen Besonderheiten in der anschließenden allgemeinen Besprechung der histologischen Veränderungen finden.

Für die Gegenüberstellung gleichartiger zentraler Regionen konnten Präparate von mindestens zwei, in der Regel von allen drei Fällen in Betracht gezogen werden. Das gilt für die verschiedenen Höhen des Rückenmarkes, für die Spinalganglien, das Kleinhirn, die verschiedenen Abschnitte des Hirnstammes und vor allem für die einzelnen Windungsgebiete, unter denen wieder die erste Stirnwindung, der Fuß der dritten Stirnwindung, die beiden Zentralwindungen, die Rinde der Calcarina und die erste Schläfenwindung in erster Linie berücksichtigt wurden. So war es möglich, die einzelnen Züge dieses histologischen Gesamtbildes in einwandfreier Weise festzustellen, weil der Vergleich von homologen Stellen des Nervensystems das Wesentliche vom Unwesentlichen scheiden lehrte, und weil der Befund in dem einen den im anderen Falle vervollständigte und die mit den verschiedensten Methoden gewonnenen Präparate sich einander ergänzten.

Die Großhirnrinde.

I. Die Übersichtsbilder, die aus den verschiedensten Windungsgebieten beider Hemisphären mit der Nisslschen Alkohol-Seifenmethylen-(resp. Toluidinblau-)Methode gewonnen wurden, geben überall nahezu denselben Befund. Überall ist der Schichtentypus deutlich, nirgends Störungen der Architektonik. Die Übergangszonen an solchen Stellen, wo gut markierte Typen (Rolando-, Calcarina-Typus) beginnen, verhalten sich ihrer Zytoarchitektonik nach wie im normalen Gehirn. Die Rinde entfärbt sich bei der Differenzierung ziemlich gleichmäßig. Gröbere Lichtungen in einzelnen Zellreihen fehlen.

Der auffälligste pathologische Befund am elektiven Zellpräparat ist die schon am Übersichtsbilde erkennbare Schwellung der Ganglienzellkörper. Auf den ersten Blick sieht es aus, als befänden sich alle Zellen im Zustande der akuten Schwellung; man sieht jedoch bald, daß hier eine andersartige Blähung der Zellen vorliegt: in den Zellen ist eine oft gelblich gefärbte Masse abgelagert, die die Leiber unregelmäßig auftreibt. Diese Veränderung ist ganz diffus über alle Rindenschichten und über alle Windungsbezirke verbreitet. Nur ganz vereinzelt sieht die eine oder andere Zelle noch normal aus. Die Bilder an verschiedenen Schnitten sind lediglich insofern different, als hier und da sehr blasse Zellgebilde zwischen den einfach geblähten liegen, — das gilt besonders für die Inselwindungen des ersten Falles; oder daß dunkelgefärbte Elemente mit weithin sichtbaren und geschlängelten Fortsätzen das Zellbild modifizieren, — das gilt besonders für die Temporalwindungen und für die hintere Zentralwindung.

Im Übersichtsbilde bemerkt man ferner an einzelnen Schnitten (vom

ersten und zweiten Falle) eine Reihe kleiner, runder oder mehr ovaler oder auch unregelmäßig zipfeliger Gewebslücken in den oberen und mittleren Rindenschichten. Bisweilen sieht man ein kleines Gefäß in ihrem Lumen. Diese „Löcher" stehen zahlreicher an einzelnen Schnitten aus der ersten und zweiten Frontalwindung und aus der Insel. (Es muß betont werden, daß die Fixierung genau in der von Nissl vorgeschriebenen Weise ausgeführt wurde.)

Endlich erlaubt das Übersichtsbild eine kurze Orientierung über das Verhalten der mesodermalen Gewebsbestandteile: über die Pia und über die Gefäße. Die Pia erscheint etwas aufgelockert, ihre Maschen sind oft weit. Nirgends sind Anhäufungen von zelligen Elementen zu finden. Ihre Gefäße sind, wie die der Rinde, frei von grob sichtbaren Wandveränderungen; speziell fehlt jede Spur von Infiltration der Hüllen.

Eine Ergänzung dieses Übersichtsbildes am elektiven Zellpräparat Nissl gibt das Weigert-Präparat, das über das Verhalten der Markscheiden aufklärt. In auffallendem Kontraste zu der Ausdehnung der Zellerkrankung steht das gute Markfaserbild. Nur die supraradiären Geflechte sind vielfach dürftig, auch bei langer Färbung und vorsichtiger Differenzierung (verschiedene Methoden, speziell Lissauers und Kulschitzki-Wolters Färbung). Die Tangentialfasern sind in ziemlich breiter, nur hier und da leicht reduzierter Schicht vorhanden. Auch das intraradiäre Flechtwerk ist deutlich; immerhin scheint es doch stellenweise nicht so dicht wie normaliter. Das trifft besonders für die Gegend des Gennarischen Streifens der Calcarina zu. Gröbere Unterschiede im Fasergehalt zwischen den verschiedenen Windungen sind nicht nachweisbar, vor allem auch im dritten Falle nicht.

II. Bei der histologischen Detailuntersuchung sollen die verschiedenen Gewebsbestandteile der Rinde nacheinander besprochen werden, und zwar zunächst die ektodermalen Gebilde nervöser und nichtnervöser Natur, danach die mesodermalen Elemente.

1. Die Ganglienzellen der Rinde sind in allen Abschnitten des Großhirns — soweit dasselbe irgend untersucht werden konnte — durchweg verändert; soviel ich sehe, ist nahezu keine Nervenzelle normal. Alle sind sie in der Weise verändert, daß eine Einlagerung von körniger Substanz einen mehr oder weniger großen Teil des Zelleibes einnimmt.

Die beigegebenen Figuren 1—18 sollen die am elektiven Zellpräparat erhobenen Befunde veranschaulichen. Man sieht, daß sich die Erkrankung der einzelnen Zellindividuen erstens rein quantitativ nach der Intensität der Aufblähung, nach der Größe der aufgetriebenen Partie unterscheidet, zweitens nach den färberischen Eigenschaften der eingelagerten Masse und schließlich nach dem Verhalten des übrigen, von der Anschwellung verschonten Teiles der Zelle. Am übersichtlichsten liegen die Verhältnisse bei den großen Elementen der motorischen Region (5. Schicht der hinteren Lippe der vorderen Zentralwindung). Sie sind in Fig. 1—6 und in Fig. 18 dargestellt. Die eine Art von Zellbildern, von der Fig. 1 ein Beispiel gibt, besitzt noch eine intakte äußere Form, einen leidlich granulierten Zelleib, der vor allem nach den Fortsätzen zu deutlich

gezeichnet ist. Auch der Kern, der allerdings stark verlagert ist, ist noch scharf von einer glatten Kapsel begrenzt, er ist farblos, und das Kernkörperchen (das bisweilen etwas vergrößert ist) hebt sich scharf vom hellen Grunde ab. Das wesentlichste pathologische Merkmal ist die Einlagerung der gekörnten Masse, die gelbgrün gefärbt und von blauen Stippchen durchsetzt ist; diese Substanz ist hier gut umschrieben, sie erscheint in dieser Figur durch eine undeutlich granulierte Schicht vom Kerne getrennt. Ähnlich wie hier ist in Fig. 18 der Zellkörper wohldifferenziert; die Nissl-Struktur ist schön erhalten; nur die basale Aufblähung ist etwas größer. Von solchen Zellen führen alle Übergänge zu ganz blassen Elementen (Fig. 2 und 3). Selbst bei unvollkommener Differenzierung erscheinen sie nur matt gefärbt. Die Granula in den Fortsätzen sind noch am deutlichsten; zwischen ihnen unterscheidet man noch deutlich einzelne „ungefärbte Bahnen“. Der Zelleib — soweit er nicht von der abnormen Masse ausgefüllt ist — erscheint ziemlich gleichmäßig blaßblau, hier und da noch etwas streifig. In der Regel ist allerdings bei diesen blassen Zellen von einer eigentlichen Zelleibsubstanz kaum noch etwas zu sehen; an ihre Stelle ist die gekörnte Substanz getreten. Der Kern ist stark verdrängt, am häufigsten nach der Basis oder nach der Spitze, seine Kapsel ist gefältelt, noch häufiger aufgelöst, die Grundsubstanz des Kernes diffus bläulich gefärbt, das Kernkörperchen — bisweilen sind es auch zwei oder drei kernkörperartige Gebilde — nur matt gefärbt. Manchmal ist der Kern überhaupt nicht mehr umgrenzt, das Kernkörperchen liegt inmitten der gekörnten Masse, oft der Zellperipherie angedrückt. In diesen blassen Zellen hat die fremde Substanz meist nur noch eine Spur von der gelbgrünen Farbe, oder sie ist ganz hell mit einer mattblauen Nuance. Zwischen den Körnern liegen blaue, maschig angeordnete Stippchen, die an den Knotenpunkten etwas verstärkt sind. Diese mattgefärbte Masse ist schließlich das einzige, was von manchen Zellen übrigbleibt; nur die Konturen und die Fortsätze sind deutlich, hier und da auch ein paar blaßblaue Streifchen. Manche von diesen blassen Zellen sind zerrissen (durch die Fixierung); die Reste der Zelle kleben an den Wänden der Gewebslücke. — In Fig. 4, 5 und 6 sind dann Zellen dargestellt, die ausgezeichnet sind durch die relativ geringe Ausdehnung des Zellherdes und vor allem durch die Kombination der eigenartigen „zystischen“ Erkrankung mit einer Veränderung des übrigen Zelleibes: die Granulationen haben eine ausgesprochene Affinität zu basischen Anilinfarbstoffen. Es sind dunkelgefärbte Zellen, die erst in den Fortsätzen eine leidliche Granulastreifung zeigen. Der sehr stark gefärbte Kern liegt in dem dunkelblauen Zelleibe; oft ist seine Grenze gar nicht mehr zu erkennen und auch das Kernkörperchen nur schwer nachweisbar, bisweilen sieht man eine stark gefältelte Kapsel. Im allgemeinen bewahren die Zellen ihre Gestalt, nicht selten aber sind sie auch verschmälert, ihre Fortsätze weit gefärbt und geschlängelt. Die eingelagerte körnige Substanz ist hier stets deutlich grüngelb pigmentiert, von einem chromatischen Wabenwerk durchzogen; vom Kerne ist sie regelmäßig durch die dunkelgefärbten, verschwommenen Granulationen getrennt; sie liegt meist nur an einem beschränkten Teile der Peripherie und baucht diese vor.

An allen anderen Elementen der Rinde sind die Veränderungen der Zellen in den verschiedenen Schichten ganz ähnliche wie hier an den Beetzschen Zellen. Auch hier zahlreiche gutgefärbte Zellen mit leidlicher Granulazeichnung und normaler Struktur des Kernes, der nur durch seine Lage — infolge der Verdrängung durch die pigmenthaltige Masse — von der Norm abweicht. Dann die noch häufigeren blassen Zellen mit totaler Aufblähung des Leibes und zwischendurch vereinzelte dunkle Elemente. Letztere bevorzugen die 2. und 3. Schicht. Wo sie etwas zahlreicher stehen (Temporalrinde des ersten Falles), sieht man ganz selten an den Dendriten vereinzelte, perlschnurartig angeordnete blaue Körnchen. Von den Verunstaltungen des Zelleibes geben die Fig. 8, 9: 12, 13, 14, 17 einiges wieder. Man begegnet allen möglichen Formen, die Zelle ist entweder in toto aufgebläht, der stark veränderte Kern liegt meist ganz oben am Ursprunge des Spitzenfortsatzes; oder sie ist mehr einseitig ausgebaucht oder vorgebuckelt, die körnige Masse liegt nur an zirkumskripter Stelle. Letzteres sieht man am häufigsten an den dunkelgefärbten oder auch geschrumpften Formen. Verhältnismäßig selten zieht die Zellauftreibung den gerade an Ort und Stelle abzweigenden Fortsatz in ihr Bereich (Fig. 17). Isolierte Auftreibung eines Dendriten fand ich nie. Endlich begegnet man noch wirklichen Untergangsformen erkrankter Ganglienzellen, sog. Zellschatten, die allerdings nur im ersten Falle häufiger vertreten waren.

Eine Ergänzung dieser am elektiven Zellpräparat gewonnenen Befunde gibt das Heidenhainsche Eisenhämatoxylinpräparat (Von den für die Nissl-Färbung vorbereiteten uneingebetteten Stücken wurden jedesmal auch Heidenhain-Präpatate angefertigt; die Differenzierung wurde verschieden abgestuft.) Ein Teil der Körner des abnormen Zellinhaltes färbt sich mit Eisenhämatoxylin schwarz; drei solcher Heidenhain-Bilder bringen Fig. 19—20. Man sieht daran, daß viele der Körnchen sich schwärzen; sie erscheinen nicht ganz so intensiv schwarz wie die Zellkerne. Diese Körnchen sind von verschiedener Größe: erstens gibt es große, nicht immer ganz runde, die im Zentrum einen lichteren Bezirk haben; sie liegen jedes weit vom anderen entfernt, deutlich abgegrenzt, scharf vom hellen Grunde hervortretend. Zweitens mittelgroße Körner; sie liegen dicht beieinander, bilden einen großen Haufen, sind rund, lassen kein helleres Zentrum erkennen. Drittens feine Pünktchen, die nur stellenweise dicht liegen, gewöhnlich mehr vereinzelt die gelbgraue Masse, den abnormen Zellinhalt, durchsetzen; hier sieht dann die eingelagerte Masse mehr homogen, weniger gekörnt aus. — Ein Vergleich mit dem elektiven Zellpräparat lehrt, daß diese Eisenhämatoxylinreaktion nicht immer der Gelbgrünfärbung im Nissl-Präparat entspricht. Die abnorme Substanz, die sich z. B. in den Beetzschen Zellen regelmäßig grüngelb färbt, erscheint im Heidenhain-Bild graugelb, fast homogen, nur selten mit einzelnen schwarzen Körnchen vermischt; in vielen kleinen Zellen, in denen die fremde Masse im Nissl-Präparat nur ganz schwach gelblich aussieht, erscheint sie im Heidenhain-Präparat grobkörnig und deutlich geschwärzt. Sichere Beziehungen also zwischen der Farbreaktion im Heidenhain-Präparat und im Nissl-Präparat lassen sich nicht feststellen.

Der abnorme Zellinhalt gibt noch einige andere mikrochemische

Reaktionen. Bei den verschiedenen Methoden zur Darstellung von eisenhaltigem Pigment bleibt er ungefärbt; er erscheint mattgelb, wie am ungefärbten Präparat. Nach Einwirkung von fettlösenden Chemikalien auf Gefrierschnitte (Äther, Xylol) färbt er sich nach Nissl und Heidenhain wie sonst. Chlor dagegen verändert die Substanz in der Weise, daß sie bei späterer Nißl-Färbung blaßblau (nicht mehr gelbgrün) erscheint, und daß sie sich bei Heidenhain nirgends mehr schwärzt. Sudan III und Scharlach färben in gesättigten Lösungen die Masse nur schwach rot; die Bilder sind die gleichen, ob die Gefrierschnitte in vorschriftsmäßiger Weise ohne Berührung mit fettlösenden Agentien blieben, oder ob sie vorher einige Zeit in Xylol oder Äther waren. Osmium gibt keine Reaktion, weder an Gefrierschnitten noch bei der Marchischen Methode. Ungefärbt bleibt der Stoff bei der Weigertschen Markscheidenmethode und ihren Modifikationen; er hat hier nur den Chromton. Endlich wird die Substanz bei der Cajalschen Achsenzylindermethode um so stärker imprägniert, je besser die Fibrillen geschwärzt werden.

Für die Darstellung der Fibrillen war daher die Cajalsche Methode ungeeignet; die Zellen waren überall dort, wo die Fibrillen in den Dendriten deutlich hervortraten, durch die starke Färbung der gekörnten Masse „verklext“, so daß man über das Verhalten der Fibrillen im Zelleib keinen Aufschluß bekam. Auch hier zeigte sich das Bielschowskysche Imprägnationsverfahren am Gefrierschnitte, vor allem auch in bezug auf die Gleichmäßigkeit der Färbung, der Cajalschen Silbermethode überlegen. In Fig. 25—29 sind einige Fibrillenbilder nach Bielschowsky wiedergegeben. Diese Bilder sprechen wohl für sich selber. Man sieht die Erweiterung der feinen Fibrillenmaschen an der Stelle der Auftreibung, die Rarefizierung der „Innennetze“, die Verdrängung der Fibrillenzüge gegen die gesund gebliebene Partie des Zellkörpers resp. gegen dessen Peripherie usw. Ich brauche das im einzelnen hier nicht aufzuführen (vgl. auch die am Schlusse gegebene Figurenerklärung). — Auch über den Beginn und die Progression der Zellerkrankung geben diese Figuren Aufschluß. In den wenig veränderten partiell aufgetriebenen Zellen kommt es zunächst zu einer Erweiterung der „Innennetze“; die Außenfibrillen ziehen um den Zellherd herum (Fig. 25). Die Einlagerung der körnigen Substanz hat außer der Erweiterung der fibrillären Maschen noch deren allmähliche Rarefikation und mehr oder weniger hochgradige Auflösung oder Verklumpung zur Folge (Fig. 25, 26). Sehr deutlich sieht man an solchen partiell geblähten Zellen mit noch nicht erheblich geschädigtem Innennetz die Verbindungsfäden dieser Innenfibrillen mit den Außenfibrillen. — Am häufigsten sind solche Gebilde in den verschiedenen Rindenschichten vertreten, von denen Fig. 26 zwei Beispiele gibt: Zellen mit vollkommen aufgelöstem Innennetz, aber mit erhaltenen Außenfibrillen, die die Wandungen und die Fortsätze der Zelle einnehmen. Auch in den stark und allgemein geblähten Zellen bleiben die Außenzüge erhalten; sie sind lediglich etwas erweitert. Schwere Untergangsformen sind nur ganz vereinzelt nachzuweisen. Isolierte Dendritenschwellungen fand ich auch in den Fibrillenpräparaten nicht.

2. Über die Nervenfasern der Rinde ist dem bei der Besprechung des Übersichtsbildes Gesagten nichts Wesentliches hinzuzufügen. Es wäre nur noch hervorzuheben, daß auch an Marchi-Präparaten der Rinde frische Faserausfälle nicht bemerkt wurden.

3. Das Verhalten der Gliazellen und Gliafasern sollen die Nissl- und Weigert-Bilder in Fig. 32—40 und 41—44 illustrieren. Es muß vorausgeschickt werden, daß zwar die Gliawucherung quantitativ nicht besonders ausgesprochen ist, daß aber die Formen der progressiv und regressiv veränderten Gliazellen so mannigfache sind, daß hier nur die häufiger wiederkehrenden Formen wiedergegeben werden konnten.

Von den zelligen Elementen der Glia sind die meisten so gestaltet, wie Fig. 32—34 sie darstellen: es sind Zellen mit großem ovalem oder rundem Kerne, der entweder nur mattgefärbt oder umgekehrt sehr chromatinreich ist, mit zahlreichen, peripher stehenden kernkörperartigen Gebilden. Solche Zellen liegen gern zu zweien oder dreien in einem hellen Hofe, der von feinen, bis an die Kernmembran reichenden Stippchen durchsetzt ist. Diese Stippchen ordnen sich zu feinen Fäden, die locker ineinandergreifen und nach allen Seiten hin ausstrahlen. In der obersten Rindenschicht, die nicht verbreitert ist, kann man die Beziehungen zwischen den einzelnen Gliazellen schön verfolgen (Fig. 37). Von einem einigermaßen begrenzten Plasmaleib kann man kaum mehr reden. Sehr viel seltener sind Zellen, bei denen ein deutlicher Plasmaleib ausgebildet ist; bei ihnen ist der Kern von einer feinen, matt gefärbten homogenen Schicht umgeben, deren Peripherie von kleinen, stärker gefärbten Häkchen besetzt ist. Die Masse der einen fließt oft mit der einer anderen zusammen; an den Polen liegen die Kerne (Fig. 36). Dort, wo es — ein sehr seltener Befund — zu rasenartigem Zusammenfließen der Gliazellen kommt (Fig. 38), ist das Plasma nicht so stark gefärbt wie bei den zuletzt beschriebenen Formen (und wie etwa bei den Rasen der Paralyse). Die verbindende Substanz erscheint nur hauchartig tingiert; viel schärfer sind die bis an die Kernmembran heranreichenden Stippchen gefärbt; sie durchsetzen das Ganze bis in die feinsten Ausläufer hinein. Solche „Rasen“ habe ich nur außerordentlich selten in einigen Inselwindungen des ersten Falles gefunden.

Einzelstehende Gliazellen sind, wenn ich von Trabantkernen absehe, relativ selten. Ihr Plasma ist entweder so fein gestippt wie in den eben beschriebenen Zellkomplexen, oder es umzieht in Gestalt eines feinen Saumes den Kern. Solche Zellen sind meist rund; viele sind auch oval. Einzelne sind in der Mitte leicht eingeschnürt, sehen hantelförmig aus; einige wenige sind schließlich in zwei Hälften abgeschnürt, die nur durch eine feine Brücke miteinander verbunden sind; auch der Plasmaring beteiligt sich an dieser Einschnürung (Fig. 8).

Mitosen habe ich nur ganz selten gesehen. Im Gegensatz zu den bekannten Diasterformen habe ich zwei- oder dreimal eine Verteilung der Chromatinschleifen gefunden, die wohl in das Monasterstadium zu rechnen wäre. (Leider ist in dem vorliegenden Präparat [Fig. 39] die Entwirrung der einzelnen Chromatinschleifen infolge der Dicke des Schnittes nicht leicht, infolgedessen die Figur nicht deutlich.)

Außer diesen Formen progressiv veränderter Gliazellen gibt es auch

eine Reihe von regressiven Bildern resp. von in regressiver Metamorphose befindlichen progressiv umgewandelten Formen. Es sind das entweder sehr blasse, große, ovale Kerne, oder es sind Zellen mit intensiv gefärbtem pyknotischem Kern und mit einem von Vakuolen oder Pigment durchsetzten Zelleib. Diese Formen sind häufiger wie jene (Fig. 40). Die Kerne zeigen alle möglichen Verunstaltungen, sie sind schwarzblau gefärbt, ohne Kernmembran, meist auch ohne scharfe Kontur: die Grenze des Kernes ist oft wie angenagt. Das Plasma ist meist maschig; in den Maschen liegt das Pigment oder der blasse Inhalt der Vakuolen. Manche Zelleiber färben sich grünlich, sie sehen schmutzig-krümelig aus. Bisweilen nimmt auch der für gewöhnlich schwarzblaue Kern diese schmutziggrüne Farbe an.

Es bleiben noch die Beziehungen der Gliazellen zu den Gefäßen und den Ganglienzellen zu erörtern. Einer geringen Vermehrung der perivaskulären Gliazellen begegnet man vor allem an den Gefäßen der tiefen Rinde und des Markes. Die Zellen haben in der Regel einen deutlichen Protoplasmahof, der die einzelnen Elemente miteinander verbindet. Wie sich die Gliazellen in der Umgebung der Ganglienzellen verhalten, ist großenteils an den Ganglienzellbildern (Fig. 1—19) zu erkennen. Im allgemeinen erreicht die Vermehrung dieser Elemente keine besonders hohen Grade. Die Gliazellen legen sich in die Nischen und Ausbuchtungen der Nervenzellen, sie umweben Teile des Zelleibes und treten an die Stelle untergegangener Zellen resp. bedecken deren Schattenbilder (Neuronophagie). Umgekehrt verschwinden die Trabantzellen nicht selten in der Nähe der schwer erkrankten Nervenzellen, bisweilen sieht man gar keine Trabantkerne in der Nähe zusammengelegener Ganglienzellen. So sieht man manchmal die sog. Zellschatten gänzlich entblößt von Begleitzellen und dann wieder andere dicht von solchen überlagert. Aber diese ausgesprochenen Wucherungserscheinungen sind, wie gesagt, nur an einzelnen Schnitten wahrzunehmen; im ersten Falle sind sie etwas häufiger als in den beiden anderen.

Die Befunde an der fasrigen Neuroglia sind an den verschiedenen Schnitten aus den verschiedenen Windungen nahezu gleich. Überall sind die tiefen Schichten der Rinde und das angrenzende Mark etwas reicher an Glia als in der Norm. Die geblähten Ganglienzellen sind dort locker von Gliafasern umsponnen. Sehr spärlich ist die Glia in den unmittelbar darüber gelegenen Schichten der Rinde, die fast ebenso gliafrei sind wie unter normalen Verhältnissen. Die fasrige Stützsubstanz wird erst wieder nach dem Rindensaum zu reichlicher, ohne daß es jedoch hier zu einer auffallenden Vermehrung käme. Die oberste Gliazone ist nicht nachweisbar verbreitert; nirgends sieht man filzartige Geflechte an der Grenze zur Pia, ebensowenig wie in der Umgebung der Gefäße. Die Umgebung der Gefäße ist jedoch an manchen Stellen der tiefen Rinde und des Markpfeilers ausgezeichnet durch die Anhäufung eines lockeren Gliageflechtes, das von Plasma umgebene Gliakerne in seinen Maschen führt; am schönsten tritt das an den Verzweigungsstellen kleiner Gefäße hervor (Fig. 42). In der Nähe mancher Gefäße sind protoplasmatische große Gliazellen mit balkigen Ausläufern gelegen, von denen die stärksten nach den Gefäßen zu streben. Es sind gebündelte

Gliafasern, die von eben angedeutetem Protoplasma zusammengehalten werden. Fig. 43 und 44 zeigen, wie diese Bündel sich auflösen und als weniger scharfe, hier und da punktierte mattblaue Linien weiterlaufen und in dem segelartig abgehobenen (infolge Fixierung und Schnellhärtung) Plasmabande untertauchen. Diese perivaskuläre Hülle, der hier und da Kerne eingelagert sind, kommuniziert auf dem Wege dieser protoplasmaführenden gliösen Faserbündel mit dem Protoplasma der Gliazellen. Gegen das Gefäß zu ist der plasmatische Grenzwall von einem feinen blauen Saume abgeschlossen.

4. Der Befund am mesodermalen Gewebe der Rinde ist so gut wie negativ. Die leichte Trübung und Verdickung der Pia beruht auf einer mäßigen Vermehrung des fibrösen Piagewebes. Nirgends zellige Infiltrate. Auch die Gefäße der Pia und der Rinde sind frei von Infiltrationen, abgesehen davon, daß hier und da einmal eine Mastzelle in der adventitiellen Lymphscheide liegt. Die großen Gefäße sind in ihrer Wandung nicht verändert. An den kleinen Gefäßen fehlen ebenfalls gröbere Veränderungen; auffallend ist nur die schlechte Färbbarkeit der Elastica, die aber sonst nichts Abnormes bietet (keine Fältelungen, keine Hyalinisierung usw.). Endlich sieht man an den kleinen Gefäßen im ersten Falle eine leichte Schwellung der Endothelien. Eine Vermehrung der Gefäße konnte ich, auch an den nach Alzheimer mit Weigertschem Resorzinfuchsin gefärbten Schnitten, nicht nachweisen. Stäbchenzellen und Wucherungen der adventitiellen Elemente wurden nicht gefunden.

Der Hirnstamm und das Kleinhirn.

Faserausfälle oder Lichtungen in bestimmten Systemen konnten weder mit den Markscheidenmethoden noch mit der Marchischen Osmiumfärbung nachgewiesen werden. Die Nissl-Präparate aus den verschiedensten Teilen der basalen Ganglien, des Thalamus, der Vierhügelgegend, der Brücke, der Medulla oblongata und des Kleinhirns zeigen, daß auch hier die gleiche Nervenzellerkrankung vorherrschend ist. Nur sind die Veränderungen lange nicht so allgemein und lange nicht so intensiv. An vielen Zellen ließen sich Veränderungen überhaupt nicht nachweisen. Das gilt vor allem für die motorischen Kerne der Medulla und der Augenmuskelregion. In den erkrankten Zellen aber ist der Prozeß allermeist nicht so ausgedehnt wie in der Rinde: es sind nur beschränkte Gebiete des Zelleibes von der körnigen Masse ausgefüllt; die äußere Zellform ist in der Regel erhalten und die Verlagerung nicht so beträchtlich wie in den Rindenzellen. Der intrazelluläre Herd hat keine gesetzmäßige Lage in der Zelle; bald grenzt er an die Zellperipherie, bald liegt er in der Nähe des Ursprunges eines Fortsatzes, bisweilen berührt er auch den Zellkern. Wenig voluminös sind diese Herdchen besonders auch in den Purkinjeschen Elementen. Dagegen sind die Veränderungen sehr ausgesprochen in den Zellen der unteren Olive. Fig. 20 gibt davon ein Beispiel. Die Pigmentmasse ist hier in „Vakuolenform“ angeordnet, ihre Eigenfarbe sehr intensiv. Die einzelnen Herdchen, die nicht deutlich gekörnt, sondern mehr homogen aussehen, haben die Neigung zum Konfluieren. Zu eigentlichen Untergangserscheinungen oder Zellausfällen kommt es aber auch hier nicht in bemerkbarem Maße.

Gegenüber den Veränderungen der Rindenzellen sind im Hirnstamm kombinierte Erkrankungsformen, d. h. Verbindung der körnigen Zellerkrankung mit chronischer oder sklerotischer Veränderung der Zelle, sehr selten. Die progressiven Vorgänge an der Glia sind nicht erheblich. Nur im Thalamus, und zwar in seinem hinteren Abschnitte, konnte eine Vermehrung der Gliafasern festgestellt werden. Die Rindenschicht ist dort etwas verdickt und auch die die Gefäße begleitende Gliahülle etwas verstärkt. An den mesodermalen Bestandteilen ebenso wie in der Rinde keine entzündlichen oder regressiven Veränderungen.

Das Rückenmark.

Die Vorderhornzellen sind meist gut gezeichnet, der Kern bisweilen etwas verdrängt, oft auch an normaler Stelle, seine Kapsel scharf, die Grundsubstanz blaß mit einem gut gefärbten Kernkörperchen. In fast allen diesen Zellen sieht man die gleiche gekörnte Masse wie in den Zellen des Großhirns; auch hier ist sie grüngelb oder mattgelb gefärbt oder auch ganz hell; wabig angeordnete chromatische Stippchen umschließen auch hier die einzelnen Körnchen oder Körnchengruppen. Die mikrochemischen Reaktionen des abnormen Zellinhaltes sind die gleichen wie in den Zellen sonst. Die „Zellherdchen“ liegen meist abseits vom Kern, der regelmäßig von gut gefärbten und geformten Nissl-Schollen umgeben ist. Bei starker Entwicklung dieser fremden Substanz ist die Zelle nicht selten in eine normale und in eine von den Körnern ausgefüllte kranke Hälfte geschieden. Im allgemeinen behalten diese Vorderhornzellen ihre äußere Form; nur selten sind sie stärker gebläht. Dementsprechend ist in den Fibrillenpräparaten die Rarefizierung der Innenmaschen allermeist nur gering; zu beträchtlicheren Auflösungen dieser Fibrillen kommt es nur ausnahmsweise. Die Erweiterung der Innennetze ist dagegen fast allenthalben sehr deutlich ausgeprägt, und infolgedessen sind die Beziehungen zu den gleichfalls etwas auseinandergedrängten Außenfibrillen gut sichtbar. Die Zellen der Clarkeschen Säulen und des Mittelfeldes sind von reichlicheren Mengen der gekörnten Masse durchsetzt; sie sind auch nicht selten stark aufgetrieben Die Kernverlagerung ist hier beträchtlicher. Auch die Nissl-Körper sind oft nur sehr dürftig; erst in den Dendriten treten sie wieder schärfer hervor. Hier kommt es zu viel stärkerer Auftreibung und Auflösung der Innennetze; die Außenmaschen sind stärker auseinandergedrängt. Die gliösen Begleitzellen sind ab und zu einmal progressiv verändert, zu einer erheblichen Wucherung kommt es jedoch nicht, ebensowenig an der fasrigen Glia. Die Nervenfasergeflechte der grauen Substanz sind reich. Nirgends in den verschiedenen Systemeu und Segmenten sind Faserausfälle nachzuweisen.

In den Spinalganglien ist der größte Teil der Zellen in analoger Weise erkrankt wie die Nervenzellen im Zentralorgane sonst. Die partielle Aufblähung ist häufiger als die totale. Die Zellen sind vielfach in einen gesunden und einen kranken Bezirk, oft in zwei Hälften, geschieden. Die Farbe der körnigen Masse wechselt auch hier zwischen ausgesprochen gelb, mattgelb und hell; die Substanz ist ebenfalls von einem chromatischen Wabenwerk durchzogen. Die Fibrillennetze sind an den aufgetriebenen Partien des Zelleibes erweitert

An den übrigen Körperorganen

hat die mikroskopische Untersuchung genaueren Aufschluß über die Sektionsbefunde, speziell über die tuberkulös entzündlichen Veränderungen gebracht Hier ist von Wichtigkeit nur der negative Befund an den Gefäßen. Ab und zu sind Mastzellen in die adventitiellen Räume eingelagert

---

Aus den Ergebnissen der Sektion wie aus den mikroskopischen Befunden an den verschiedenen ektodermalen und mesodermalen Bestandteilen der nervösen Zentralorgane resultiert folgendes anatomisches Gesamtbild:

Ein äußerlich wohlentwickeltes, dem Verhalten seiner Windungen und der Rinde nach normales Gehirn, an dem sich neben einer leichten Piatrübung nur ein mäßiger Hydrocephalus externus und internus und eine entsprechend geringe Volumsverminderung der Hemisphären und der hinteren Thalamusabschnitte fand.

Über die eigentlichen Veränderungen der zentralen Substanz gibt erst das Mikroskop Aufschluß. Die Ganglienzellen sind in allen Teilen des Zentralorgans erkrankt. Das wesentlichste Merkmal dieses Krankheitsprozesses der Nervenzellen ist ihre totale oder partielle Aufblähung durch eine in der Zelle abgelagerte Masse. Letztere ist gekörnt, die einzelnen Körner sind von verschiedener Größe, oft sind sie pigmenthaltig (gelbgrünliche Färbung im Methylen- resp. Toluidinblaupräparat, Schwarzfärbung im Heidenhainschen Eisenhämatoxylinpräparat); sie geben keine echten Fettreaktionen, sondern nur eine schwache Scharlach- und Sudanreaktion (wie die myelinoiden Substanzen). Diese Substanz hält mehr oder weniger große Teile des sonst vom Tigroid eingenommenen Raumes besetzt, sie entwickelt sich häufig an der Peripherie, nicht selten aber auch perinukleär, oft füllt sie den ganzen Zelleib aus. Sie verdrängt den häufig veränderten Zellkern, preßt die Fibrillen, soweit sie nicht ebenso wie die Nissl-Schollen zugrunde gegangen sind, gegen die Peripherie. Die Fibrilleninnennetze erscheinen an der Stelle der fremden Zellsubstanz gelichtet, die Außennetze erweitert und ihre Maschen auseinandergedrängt. Nur die Zellfortsätze bleiben regelmäßig verschont; in ihnen sind Fibrillen und Tigroid meist deutlich gezeichnet. Diese Gang-

lienzellerkrankung ist am ausgedehntesten und intensivsten in der Großhirnrinde. Hier scheint fast keine Zelle normal. Nicht selten ist hier diese „körnige" Zellerkrankung kombiniert mit sogenannten chronischen oder sklerotischen Prozessen; vereinzelt kommt es auch zum Untergang von Nervenzellen in der Form der Zellschattenbildung und der Neuronophagie. Solchen Zerfallsbildern von Nervenzellen begegnet man in den anderen zentralen Regionen nur ausnahmsweise.

Dem Verhalten der Ganglienzellen der Rinde geht das der Neuroglia parallel. Wo die Zellerkrankungen am stärksten sind (in der mittleren und tiefen Rinde), sind die gliösen Begleitzellen deutlich vermehrt; sie tragen die Kennzeichen der progressiven Umwandlung; umgekehrt sind aber dort auch häufig kleine Bezirke frei von Trabantzellen, oder es sind nur regressive Stadien solcher Elemente noch vorhanden. Häufig liegen die Gliazellen zu zweien oder dreien in feinmaschigen Verbänden zusammen, oder sie bilden noch größere Komplexe; außerordentlich selten kommt es zu Andeutungen von Rasenbildung. Zellteilungen der Glia, mitotischer und wohl auch amitotischer Art, sieht man verschiedentlich, wenn auch nicht gerade häufig. Progressive Zellformen liegen vielfach neben regressiven resp. regressiv umgewandelten, ursprünglich progressiv veränderten Formen. Reichlichere Protoplasmamengen besitzen die Gliazellen in der Nähe der Gefäße, an denen sie zuweilen einen auch mit der Weigertschen Gliamethode darstellbaren Grenzwall bilden. In dieses Protoplasma tauchen die Fasern und plasmaführenden Faserbündel von nahegelegenen Gliazellen her ein, die nicht selten einen deutlichen Plasmahof und balkige Ausläufer besitzen. Nirgends kommt es an diesen Oberflächenschichten (den perivaskulären und den subpialen Grenzschichten) zu filzartigen Gliaverdichtungen. Die Vermehrung des Faserwerkes der Glia ist nur mäßig; am deutlichsten ist sie in der tiefen Rinde. Die mittleren Schichten sind fast ebenso gliafaserarm wie in der Norm. Überall ist das gliöse Faserwerk locker. — Von den Neurogliabefunden in den anderen Zentralteilen ist nur die geringe Vermehrung der Gliafaserung in den hinteren Abschnitten des Thalamus zu erwähnen.

Auffallend gering im Vergleich zu der diffusen Zellerkrankung ist die Veränderung des Nervenfaserbildes. Nur im supra- und intraradiären Flechtwerk lassen sich leichte

Faserausfälle nachweisen. Nirgends frische Degenerationen, nirgends systemartige Fasererkrankungen.

Das mesodermale Gewebe endlich zeigt, abgesehen von einer leichten fibrösen Verdickung der Pia und einer hier und da mangelhaften Färbbarkeit der Elastica der Gefäße, keine abnormen Befunde. Vor allem fehlen entzündliche und regressive Veränderungen an den Gefäßwänden. Die ab und zu in die Gefäßwände des Gehirns und der anderen parenchymatösen Organe eingelagerten Mastzellen sind für die allgemeine Charakteristik dieses Prozesses nicht weiter von Belang, da sie ja überhaupt bei atrophisierenden und zur Kachexie führenden Erkrankungen nicht zu fehlen pflegen.

Das ist in seinen gröbsten Zügen das histologische Gesamtbild, wie es allen drei Fällen in ganz gleicher Weise zukommt.

Bezüglich der Unterschiede zwischen den einzelnen Fällen kann ich mich ganz kurz fassen: sie sind, wie gesagt, nur geringfügiger Natur.

In dem ersten Falle sind die Endothelien der Gefäße im Gehirn wie in den anderen Organen etwas geschwellt und hier und da wohl auch etwas vermehrt, ohne daß allerdings ausgeprägte Wucherungserscheinungen oder gar Sproßbildungen nachweisbar wären. Davon ist in dem zweiten und dritten Falle nichts zu sehen. — Ähnlich verhält es sich mit den Lücken im Gewebe einzelner Windungsgebiete beim ersten und zweiten Falle. Diese Gewebslücken sind am zahlreichsten dort, wo die Masse am stärksten durchfeuchtet war. Ihr Zustandekommen erklärt sich meines Erachtens aus der Schrumpfwirkung des Alkohols auf das ödematöse Gewebe. Unter dem schrumpfenden Einfluß der Fixierung kommt es zu Zerreißungen der sehr aufgeblähten blassen Ganglienzellen und der Gliaverbände, stellenweise auch zur Bildung perivaskulärer Schrumpfräume. In dem dritten Falle, in welchem eine ödematöse Durchtränkung des Hirngewebes fehlte, waren diese Gewebslücken nicht nachzuweisen. Sie gehören also ebenso wie die Schwellungen der Endothelien nicht zu den wesentlichen histologischen Erscheinungen des Hirnprozesses, sondern es handelt sich dabei offenbar nur um mehr akzidentelle (agonale oder ähnliche) Veränderungen.

Schließlich sind zu erwähnen die geringen graduellen Differenzen zwischen den Rindenbefunden bei dem ersten und den beiden anderen Fällen: der Zellprozeß scheint bei dem

ersten Falle weiter vorgeschritten und die eigenartige Zellerkrankung auch häufiger mit anderen gewöhnlichen Erkrankungsformen kombiniert; auch ist die Vermehrung der gliösen Begleitzellen deutlicher ausgeprägt als in den beiden letzten Fällen. Vielleicht liegt das daran, daß hier der Krankheitsprozeß zwei bis drei Jahre länger bestanden hat als in den beiden letzten Fällen. Auffallend groß sind aber diese graduellen Differenzen nicht; vor allem fehlt eine stärkere elektive Beteiligung einzelner Rindengebiete an dem pathologischen Prozeß.

Das sei hier mit Rücksicht auf die im klinischen Teile berührte Frage nach der anatomischen Grundlage der transkortikal-aphasischen Störung bei dem jüngsten Kinde besonders hervorgehoben. Es schien ja a priori die Vermutung berechtigt, daß hier der elektiven Schädigung einzelner psychischer Leistungen, wovon bei den anderen Kindern nichts festzustellen war, auch eine lokale Akzentuierung des diffusen Prozesses entsprechen möchte. Ganz besonders mußte mit Rücksicht auf die berühmten Untersuchungen Picks danach gefahndet werden, ob die Schläfelappen, besonders die linksseitigen Schläfewindungen (speziell die erste), im dritten Falle stärker affiziert waren als in den beiden ersten. Denn aus Picks Untersuchungen ergibt sich „der für die Diagnose wichtige Satz, daß eine langsam sich entwickelnde sensorische Aphasie transkortikaler Art immer auch an einen lokalisierten atrophischen Prozeß in den linken ersten Schläfewindungen denken lassen wird". ([58]) Von einer solchen lokal stärker ausgeprägten Atrophie ist hier makroskopisch und vor allem auch mikroskopisch nichts nachzuweisen. Ich habe die verschiedenen Teile der Schläfelappen, besonders die erste Windung, und auch die Inselregion bei den drei Gehirnen genau verglichen; sichere Anhaltspunkte für eine lokal stärkere Affektion habe ich nicht gefunden. Die genannten Hemisphärenteile sind zwar zusammen mit dem Stirnhirn gegenüber den anderen Rindengebieten überhaupt etwas stärker erkrankt (s. o.); aber das gilt für alle drei Fälle. Es muß jedoch betont werden, daß geringe quantitative Unterschiede bei der Eigenart des hier vorliegenden Prozesses nicht leicht erkannt werden können, da ja das Markfaser- und das Gliafaserbild — die besten Gradmesser für die Beurteilung des Ausfalles funktiontragender Nervensubstanz — hier nur geringe Abweichungen von der Norm zeigen und der Prozeß selber vornehmlich endozellulär bleibt (s. u.). Es wäre also

immerhin möglich, daß die Zerstörung der endozellulären Strukturen im ganzen genommen doch in den Schläfenregionen des dritten Falles hochgradiger ist als in den beiden andern Fällen. Aber ich habe, wie gesagt, solche lokale Differenzen, auf Grund deren dieser dritte Fall den sogenannten atypischen Formen diffuser zentraler Erkrankungen (atypische Paralyse, atypische senile Demenz, atypische Epilepsie etc.) zuzurechnen wäre, in überzeugender Weise nicht feststellen können. — —

Wir haben hier also alles in allem ein scharf charakterisiertes histologisches Gesamtbild, dessen wesentlichstes Merkmal die eigenartige allgemeine Nervenzellerkrankung ist. Es ist nach den verschiedenen Richtungen zur Genüge gekennzeichnet, so daß seine Diagnose gesichert erscheint. Von den bisher bekannten Rindenbildern ist das anatomische Substrat hier gut unterschieden, eine vergleichende Besprechung ist deshalb überflüssig.

Eine besondere Berücksichtigung verlangt dagegen die Frage, ob und eventuell welche Beziehungen der anatomische Befund bei dieser mit Amaurose komplizierten familiären Idiotie zu dem anatomischen Substrat der eigentlichen „familiären amaurotischen Idiotie", der Sachsschen Krankheit, hat.

In der großen Reihe der sogenannten idiotischen Erkrankungen ist es gerade dieser Prozeß, dessen Histopathologie wir dank den Untersuchungen Schaffers mit am besten kennen. Das Wichtigste an diesen Befunden — die übrigens auch neuerdings ihre Bestätigung in einer englischen Arbeit [39] gefunden haben — ist die ganz allgemein über das Zentralnervensystem verbreitete eigenartige Nervenzellerkrankung. Sie äußert sich in einer Schwellung des Ganglienzellkörpers in toto resp. in einer Schwellung des Zellkörpers an einer mehr weniger umgrenzten Partie und einer Blähung der Hauptdendriten. An der Stelle der Auftreibung erscheinen die Fibrillen wie auseinandergedrängt, die Innennetze schwinden, später füllt sich der Zellkörper mehr und mehr mit einer Detritusmasse an, die Fibrillenaußennetze zerfallen, und schließlich geht die Zelle selber zugrunde. Dem Ausfall der nervösen Elemente entspricht die Gliahyperplasie. Aus der allgemeinen Zellerkrankung der Rinde erklärt sich deren allgemeiner Markmangel, der an den verschiedenen Regionen von wechselnder Intensität ist. Über die Ausdehnung der Rindenerkrankung gibt das Markfaserpräparat Aufschluß, da sich die

in den kranken Nervenzellen angesammelten Zerfallskörnchen mit Weigertschem Hämatoxylin schwarzblau färben. „Als genereller Zug erscheint die Marklosigkeit der Pyramide, und zwar so in ihrem gekreuzten wie ungekreuzten Teile.“ (Schaffer[45] S. 103.) „Außer der Pyramidenbahn können noch die kurzen Bahnen der Stränge in ihrem Markgehalt geschädigt sein,“ ebenso auch die Hinterstränge (Frey[15]) und verschiedene Bahnen des Hirnstammes (Spiller[54]). Das Blutgefäßsystem ist intakt.

Es ist schon aus dieser kurzen Zusammenfassung der Schafferschen Befunde ohne weiteres ersichtlich, daß ein wesentliches Moment im histologischen Gesamtbilde sowohl den Fällen von Sachs-Schaffer wie den meinigen in gleicher Weise eigentümlich ist: „die absolute Diffusion der krankhaften Veränderungen“, speziell die ganz allgemeine Verbreitung einer Nervenzellerkrankung, die überall in der Rinde wie im Hirnstamm und Rückenmark die gleichen Züge aufweist. Gemeinsam ist beiden Prozessen noch ein anderes, ebenfalls wesentliches Moment: der negative Befund an den Gefäßen, die Unabhängigkeit der Veränderungen an der zentralen Substanz von entzündlichen oder regressiven Gefäßveränderungen.

Inwiefern gleicht sich nun resp. unterscheidet sich die Ganglienzellerkrankung dort und hier? Dank der Liebenswürdigkeit des Herrn Professor Schaffer, mit dem ich Präparate austauschen durfte, bin ich in der Lage, mich bei Beantwortung dieser Frage auf den Vergleich der Schafferschen Originalpräparate mit meinen Schnitten zu beziehen. Hier wie dort ist das auffallendste Charakteristikum der Zellveränderung die totale oder partielle Blähung; ferner die Auflösung der Tigroidsubstanz an der Stelle der Auftreibung des Zelleibes, die Verdrängung der Fibrillen, die Erweiterung und der Zerfall der fibrillären Maschenwerke. Viel Ähnlichkeit zeigen vor allem die Fibrillenbilder wenig veränderter Zellen der Hirnrinde und auch des Rückenmarkes. Ich möchte in Übereinstimmung mit Herrn Professor Schaffer hervorheben, daß vor allem die Bilder von der Auseinanderdrängung der Außenfibrillen resp. des Außennetzes und von der Rarefikation der Innenmaschen durchaus übereinstimmen. Man wird sich davon auch an den beigegebenen Figuren überzeugen können. Sie geben zugleich einiges von den von Schaf-

fer geschilderten Beziehungen der Innen- und Außenfibrillen zueinander wieder. — Ich möchte jedoch vermeiden, hier auf eine Auseinandersetzung darüber einzugehen, inwiefern etwa meine Befunde die Darlegungen Schaffers über die nach ihm mit den Golgi-Netzen identischen Außenfibrillen und über die endozellulären Gitterwerke bestätigen. Eine Erörterung dieser die normale Zellhistologie berührenden Frage würde hier zu weit führen. Die Fibrillenbilder sind im übrigen so gezeichnet, wie ich sie im Bielschowsky-Präparat gesehen habe; vor allem sollen sie (namentlich Fig. 30 u. 31) die Niveaudifferenzen zwischen dem stellenweise rarefizierten Innennetz und den Außenfibrillen wiedergeben; inwieweit die Überkreuzungsfiguren und Maschenzüge als echte Gitterbildungen anzusehen sind, lasse ich hier dahingestellt.

Mit Rücksicht auf die weitgehende Übereinstimmung dieser Fibrillenbilder wenig veränderter Ganglienzellen hält Schaffer die Nervenzellveränderung bei der Sachsschen Krankheit und bei den hier beschriebenen Fällen für prinzipiell gleichartig; die Unterschiede seien nur gradueller Natur: bei der Sachsschen Krankheit kommt es zu viel schwereren Graden der Veränderung, zu ausgedehnten Untergangserscheinungen an den Zellen, während der Prozeß in meinen Fällen in der Regel nur bis zu einer Dekomposition der Innennetze fortschreite. Außerdem fehle in meinen Präparaten die in den Sachsschen Gehirnen so häufig zu findende Blähung der Dendriten.

Ich habe mich selber durch eingehende Vergleichung der Fibrillenbilder dort und hier davon überzeugt, daß die Veränderungen der fibrillären Zellstrukturen in ihren wesentlichen Zügen übereinstimmen. Ein absoluter Unterschied der Rindenbilder besteht demnach nicht. Trotzdem bleiben — selbst wenn die Zellerkrankung essentiell gleichartig wäre — die Differenzen im histologischen Gesamtbilde beider Formen von familiärer amaurotischer Idiotie noch groß genug.

Zuerst die Unterschiede der Zellbilder. Da wäre vor allem hervorzuheben (vgl. die eben zitierte Äußerung Schaffers), daß der allgemein verbreitete Zellerkrankungsprozeß hier nicht wie bei der Sachsschen Krankheit die Tendenz hat, die Zelle zugrunde zu richten; es bleibt in der Regel bei einer allgemeinen oder partiellen Aufblähung der Zelle mit Rarefikation der Innennetze und Dekomposition der Nissl-Struktur an der Stelle der

„Einlagerung". Auch bei totaler Auftreibung der Nervenzelle ist die Vergrößerung der pathologisch geschwellten Zelle bei weitem nicht so beträchtlich. Nur ganz vereinzelt, und dann eigentlich nur in der Großhirnrinde, kommt es zu einem Untergang der Zelle, oder es kombiniert sich die zystische Erkrankung mit einer der gewöhnlichen (chronischen, sklerotischen etc.) Degenerationsformen. — Gerade auf diesen außerordentlich auffallenden Unterschied — und sei er auch nur gradueller Natur — muß wohl mit allem Nachdruck hingewiesen werden. Bestimmt diese Eigentümlichkeit der Zellerkrankung doch schon die Züge des histologischen Übersichtsbildes: bei der Sachsschen Krankheit eine schwere Zellzerstörung und Verödung der Rinde, hier eine normale reihenförmige Anordnung der Rindenzellen ohne auffällige Lichtungen. Davon aber hängt auch das Verhalten des Nervenfaserwerkes ab, wie wir weiter unten noch besonders erörtern wollen.

Ein weiterer Unterschied zwischen den pathologischen Zellformen ist das ebenfalls schon von Schaffer erwähnte Fehlen der Blähungen der Hauptdendriten, auf die Schaffer in seinen Zeichnungen und Beschreibungen so besonderes Gewicht legt. Ich habe meine Präparate genau auf das Vorkommen solcher Veränderungen an den Zellfortsätzen durchgesehen und habe doch nur sehr selten einmal ähnliche Dendritenbilder, wie sie Schaffer schildert, zu Gesicht bekommen. Fig. 17 stellt solch seltenes Zellbild dar: die Blähung des Zelleibes zieht hier einen basalen seitlichen Hauptdendriten in ihr Bereich. Eine isolierte Blähung der Dendriten, ohne gleichzeitige zystische Schwellung des Zellkörpers, fand ich nie.

Ein ganz besonderes Gewicht möchte ich endlich auf ein drittes unterscheidendes Merkmal zwischen der Ganglienzellerkrankung in den Sachs-Schafferschen und in meinen Fällen legen: Bei der Sachsschen Krankheit erscheint die Dekomposition der Granula (im elektiven Zellpräparat Nissls) im großen und ganzen in der gewöhnlichen Form der chromolytischen Auflösung; in meinen Fällen hat aber die Umwandlung der normalen Zellstrukturen in eine körnige Masse offenbar — wenn ich mich so ausdrücken darf — „etwas mit der Pigmentbildung zu tun". Ich habe deshalb auch in meiner ersten Publikation von der „Ablagerung eines körnigen oft pigmenthaltigen Stoffes" gesprochen. Sträußler[56] hat nun in einem Falle von kongenitaler Kleinhirnatrophie

eine ähnliche Zellerkrankung gefunden, wie ich sie beschrieben habe; nach seiner Meinung sind seine Befunde mit denen von Schaffer bei der Sachsschen Krankheit identisch; außerdem schließt er aus meinem Vortragsreferat, daß es sich in meinen Fällen um eine anscheinend ganz gleiche Zellveränderung handelt wie in den Sachs-Schafferschen Gehirnen. Demgegenüber ist nun zu betonen, daß es sich weder in den Schafferschen Fällen noch bei der von mir beschriebenen Krankheit um eine endozelluläre Ablagerung von Fettsubstanz handelt. Eine Osmiumreaktion gibt die in den geblähten Zellen gelegene Substanz nicht. Es liegt hier also keine „fettig-pigmentöse Entartung" der Ganglienzellen vor. In den von mir untersuchten Gehirnen bekommt man zwar mit Sudan und Scharlach eine schwache Rotfärbung, aber niemals einen leuchtend roten oder gelbroten Farbton. Diese schwache Farbreaktion kommt auch nach vorheriger Einwirkung von fettlösenden Mitteln zustande. Letztere Eigentümlichkeit würde allerdings nichts gegen die Zugehörigkeit dieser abnormen Zellsubstanz zu den Fettpigmenten beweisen; denn das Pigment der Nervenzelle verhält sich ja, wie Lubarsch gezeigt hat, ziemlich resistent gegen fettlösende Reagentien. Dagegen bedeutet das Fehlen der Osmiumreaktion einen wesentlichen Unterschied gegenüber den Sträußlerschen Befunden. Und das gleiche gilt von der Unvollständigkeit der Sudan-Scharlachreaktion: die schwache Farbnuance ist dieselbe, wie sie die sogenannten myelinoiden Stoffe geben; es wäre damit also nicht die mikrochemische Verwandtschaft zu den Fettsubstanzen, sondern die Zugehörigkeit der eingelagerten Masse zu den myelinoiden Stoffen*) bewiesen.

Wie ich von Herrn Professor Schaffer persönlich weiß, war von irgendwelchen Fettreaktionen an seinen Präparaten von Sachsscher Idiotie nichts festzustellen. Der Beweis also, daß die Zellveränderungen in den von Schaffer untersuchten Sachsschen Gehirnen und in dem Sträußlerschen Falle von

*) Alzheimer hat neuerdings in seinem Vortrage „Über den Abbau des Nervengewebes" darauf hingewiesen, daß der Eiweißzerfall „oft auf Stufen vor dem Fett Halt macht"; „dafür bot besonders die amaurotische Idiotie wichtige Belege." Durch spezifische Farbreaktionen (welcher Art, ist in dem Referat über den Vortrag im Neurologischen Zentralblatt nicht angegeben, S. 473) konnten bestimmte Körper nachgewiesen werden, die Alzheimer als „myelinoide und protagonoide" bezeichnet. Diese Myelinreaktion wäre demnach, soviel ich sehe, sowohl dem pathologischen Zellinhalt in meinen Fällen wie dem Zelldetritus in den Sachs-Schafferschen Gehirnen eigentümlich.



kongenitaler Kleinhirnatrophie identisch seien, ist nicht erbracht: eine fettig-pigmentöse Entartung ist die Zellerkrankung in den Sachs-Schafferschen und in meinen Fällen nicht. Dagegen scheint mir allerdings eine gewisse Übereinstimmung zwischen der von Sträußler und der von mir beschriebenen Zellerkrankung insofern zu bestehen, als hier wie dort eine Pigmentsubstanz in den aufgeblähten Zellteilen zu finden ist. Das aber ist, wie gesagt, nach meinem Dafürhalten ein nicht unwesentlicher Unterschied meiner Fälle gegenüber denen von Sachs-Schaffer.

Je nach dem Verhalten der Farbnuancen der eingelagerten Masse resp. ihrer Reaktionen ist das Aussehen dieser Substanz bei den verschiedenen Methoden ein ganz verschiedenes. Im Beginne der Zellerkrankung — ganz besonders in den partiellen Auftreibungen der Vorderhornzellen — erscheint die eingelagerte Masse wie das gewöhnliche „hellgelbe Pigment" der Nervenzellen: es sieht gelbgrün aus im Nissl-Präparat, schwarz gekörnt im Heidenhainschen Eisenhämatoxylinpräparat; man hat den Eindruck, als handele es sich um Ganglienzellen eines senilen Individuums, so sehr gleichen diese Zellen den pigmentreichen Zellen Seniler. Das Bild unterscheidet sich eigentlich nur im Osmiumpräparat, in welchem man die Schwarzfärbung dieser Pigmentmasse vermißt. Während in den wenig veränderten Zellen die einzelnen Körner ziemlich groß sind und locker nebeneinander liegen, sind die stärker erkrankten Zellen an der Stelle der Auftreibung mit zahlreichen, dicht gestellten kleineren Körnchen angefüllt, an denen man auch nicht mehr wie an den großen einzelstehenden Körnern ein helleres Zentrum unterscheiden kann (Heidenhain-Färbung). Manche von den stark aufgetriebenen Zellen sind dicht von staubförmigen Partikelchen ausgefüllt. Noch viel häufiger sieht die eigentümliche Zellsubstanz in den stark geblähten Zellen bei Heidenhain-Färbung schmutzig graugelb aus, einzelne Körnchen sind nicht recht abzugrenzen, hier und da liegen ein paar schwarze Pünktchen und Stäubchen darinnen. Die eingelagerte Masse gibt also nicht mehr die Eisenhämatoxylinreaktion. Dem entspricht nun durchaus nicht immer eine schwächere oder fehlende Gelbgrünfärbung im Nissl-Präparat: im Gegenteil, in vielen von den großen Rindenpyramiden und ganz besonders in den Zellen der unteren Olive, die im Heidenhain-Präparat nur schmutzig graugelbe „Herdchen" oder „Vakuolen" enthalten, hat die ein-

gelagerte Masse im Anilinblaupräparat einen intensiv gelben oder gelbgrünen Farbton. Gerade das Vorkommen so intensiv gefärbter Massen in den Zellen der letzten Art und außerdem die Feststellung hellgelben Pigments in den ersten Anfängen der Zellerkrankung berechtigt meines Erachtens zu der Vermutung, daß die Art der Zellerkrankung hier nicht nur eine einfache chromolytische Dekomposition (dem Äquivalentbilde nach) ist, sondern daß dieser pathologische Zellprozeß irgendwie mit der Pigmentbildung zusammenhängt.

Ein Gegengrund gegen diese Annahme kann meines Erachtens darin füglich nicht erblickt werden, daß in vielen von den stark aufgetriebenen Zellen auch nicht ein Hauch einer Farbnuance an der Stelle der Anschwellung nachgewiesen werden kann (vgl. die beigegebenen Figuren). Von den Zellen, die eine stark gelbe oder gelbgrün gefärbte Masse eingelagert enthalten, führen alle Übergänge zu Zellen mit nur vereinzelten blaßgelben Körnchen und zu ganz blassen Elementen hinüber. Diese blassen Nervenzellen zeigen sehr klar und deutlich jene wabenartige Anordnung der chromatischen Substanz, wie sie Schaffer[48] im Pigmente der normalen Ganglienzelle nachgewiesen hat: die einzelnen sternförmigen feinen Stippchen sind durch „allerfeinste Fäden zu einem Netze verbunden". Aus den Übergangsbildern von Zellen mit intensiv gefärbtem Inhalt zu solchen mit ganz blassen Körnchen schließe ich, daß die ursprünglich Pigment führende Masse ihres Pigmentes verlustig gehen kann, so daß an ihrer Stelle nur eine ungefärbte, im Heidenhain-Präparat homogen grau erscheinende Substanz zurückbleibt.

Analoge Beobachtungen kann man an dem gewöhnlichen hellgelben Fettpigment machen. Bei seiner pathologischen Vermehrung, bei der Pigmententartung der Ganglienzelle, sehen wir, daß das zu großen Klumpen oder „Vakuolen" zusammengeflossene Pigment seines Farbtones verlustig geht, daß die Pigmentsäcke „leer" erscheinen, sogenannte „zystische Degeneration" (Alzheimer, Tafel 7, Fig. 13) — ebenso wie ja auch die lipoide Substanz des Pigmentes eine Umwandlung in der Weise eingehen kann, daß sie keine Fettreaktion (Osmiumfärbung) mehr gibt. Ich erinnere nur an die Bilder bei schweren senilen Atrophien. — Auch die andere soeben erwähnte Eigentümlichkeit der eingelagerten Substanz, daß der Gelbgrünfärbung im Methylenblaupräparat nicht immer eine Schwärzung im Eisenhämatoxylinbilde entspricht, hat ihr Analogon in dem Verhalten des ge-

wöhnlichen hellgelben Pigmentes. Man kann sich davon leicht wieder an den pigmentreichen Zellen seniler Individuen überzeugen, und zwar ganz besonders an den Elementen, die schon in der Norm sehr viel Pigment führen, wie z. B. an den Zellen der Clarkeschen Säulen: der gefärbte Bestandteil des Zellinhaltes gibt die Eisenhämatoxylinreaktion oft nicht, vielmehr erscheint er schmutzig grau, dagegen hat er im Anilinblaubilde die gelbliche Farbe.

Auch darin verhält sich diese gefärbte endozelluläre Masse hier wie das Nervenzellenpigment, daß es gebleicht werden kann, z. B. mit Chlorwasser. Die so behandelten Schnitte geben die Heidenhainsche Reaktion an der Stelle der Anschwellung nicht mehr; im Nissl-Bilde fehlt die gelbgrüne Nuance.

Aus alledem glaube ich die Berechtigung zu der Annahme herleiten zu dürfen, daß der Zellprozeß, der die Dekomposition der normalen endozellulären Strukturen zur Folge hat, zur Ablagerung einer dem gewöhnlichen hellgelben Pigment*) nahestehenden körnigen Masse führt, die sich von ihm durch das Fehlen der Osmiumreaktion unterscheidet. Dieses letztere negative Moment kommt dem pathologischen Zellinhalt bei den Sachs-Schafferschen und bei meinen Fällen allerdings in gleicher Weise zu; dagegen unterscheidet sich die Zellerkrankung in meinen Fällen gegenüber denen von Sachs-Schaffer durch die Ablagerung einer pigmenthaltigen Masse.

Als letztes Unterscheidungsmerkmal zwischen der Nervenzellerkrankung dort und hier hätte ich noch zu erwähnen, daß zum Unterschied von dem Zellinhalt in den von mir untersuchten Gehirnen der Detritus in den Zellen bei den Sachsschen Gehirnen im Weigertschen Hämatoxylinpräparat (Markscheidenfärbung) blau gekörnt erscheint. Mittels dieser Reaktion gelang es Schaffer, in übersichtlicher Weise die Diffusion des Zellprozesses und seine wechselnde Intensität in den verschiedenen Rindengebieten an Hemisphärenschnitten zur Darstellung zu bringen. Von solchen „in Gruppen aggregierten bläulichen

*) In Erwägung der besonders von Obersteiner und Marinesco begründeten Auffassung, daß das Pigment ein Abfallsprodukt des Zellstoffwechsels ist, könnte man sich den pathologischen Zellprozeß hier wohl so erklären, daß es unter dem Einfluß der Funktion zu einem abnorm frühzeitigen Abbau der schwach veranlagten Zellsubstanz kommt (vgl. auch Sträußler[56] S. 203 ff.), und daß dieses im Überschuß erzeugte Stoffwechelprodukt, das Pigment, nur ungenügend Abfluß findet; so käme es zur Ablagerung einer körnigen pigmenthaltigen Masse und zur Aufblähung der Zelle.

Körnchen", die die Form und Lage der Zellen nachahmen, sehen wir hier nichts; die eingelagerten Körnchen bleiben bei den Markscheidenmethoden ungefärbt (Lissauer-, Weigert-, Wolters-, Kulschitzki-Methode), oder sie sind nur blaßgelb tingiert.

Ich hätte damit die Unterschiede zwischen der Zellerkrankung bei der eigentlichen familiären amaurotischen Idiotie (Sachs) und diesen Fällen von familiärer Idiotie (Demenz) mit Amaurose der Reihe nach aufgezählt.

Es kämen nun die anderen unterscheidenden Momente zwischen dem histologischen Substrate dort und hier. Zuerst im Übersichtsbilde das Fehlen einer Verödung oder Destruktion der Großhirnrinde in meinen Fällen. Der Schichtenbau der Rinde ist intakt, gröbere Ausfälle in einzelnen Zellschichten sind nicht nachweisbar; überhaupt ist der Verlust an Ganglienzellen, zumal im Vergleich zu dem Befunde bei der Sachsschen Idiotie, sehr gering (vgl. oben[1]).

Dementsprechend ist die Wucherung der Glia, ganz besonders der fasrigen Glia, spärlich. Von den außerordentlich zahlreichen Spinnenzellen, die sich dort schon im Bielschowsky-Präparat allenthalben zeigen, sieht man hier nur vereinzelte Exemplare (Weigerts Neurogliafärbung). Die fasrige Glia der tiefen Rinde ist etwas vermehrt, ihre Geflechte sind stets locker. Mehr diffus ist die Vermehrung der zelligen Glia, die vielfach die Merkmale progressiver und regressiver Metamorphose trägt. Aber auch diese Vermehrung der Stützsubstanz hält sich in mäßigen Grenzen.

Sehr wichtig ist der Befund am Achsenzylinder- und Markfaserbild. Der Unterschied zwischen dem Rindenpräparat bei der Sachsschen Idiotie und meinen Fällen ist evident: dort sehr starke Lichtungen und beträchtliche Ausfälle, bisweilen sogar eine geradezu „marklose" Rinde; hier so gut wie normale Verhältnisse. Auf den Befund im Achsenzylinderbilde komme ich nachher zurück. Hier sei nur noch einmal (vgl. meine erste Publikation) auf den auffallenden Kontrast zwischen den Veränderungen im Zellpräparat und dem Faserreichtum des Markscheidenbildes, das nur im supra- und intraradiären Flechtwerk deutliche Lichtungen zeigt, hingewiesen. Nun darf freilich nicht außer acht gelassen werden, daß es sich bei den Sachsschen Gehirnen um noch nicht völlig entwickelte markreife Organe handelt, während die von mir untersuchten Kinder erst im Knaben-

alter erkrankten und bis etwa zum 16. Lebensjahre am Leben blieben. Ein Teil der Unterschiede im Markfaserbilde ist deshalb auf die Altersdifferenz zu beziehen. Und es muß weiter an die von Schaffer erörterte Möglichkeit gedacht werden, daß vielleicht die Markscheidenentwickelung in den von ihm untersuchten Fällen Sachsscher Idiotie „einen Stillstand erlitt, und zwar in einer solchen frühen Periode, daß allein auf diese Weise ein bedeutender Fasermangel entstand". „Immerhin ist aber angesichts der allgemeinen Nervenzellenerkrankung der allgemeine Markmangel viel eher von der Zelläsion abzuleiten und somit in erster Linie als eine Erscheinung degenerativer Natur anzusprechen," was durch die Untersuchungen Spillers mit der Marchi-Methode, nämlich durch den von ihm geführten Nachweis diffuser frischer Degenerationen, noch wahrscheinlicher gemacht wird. Darin aber liegt, wie gesagt, ein wesentlicher Unterschied meiner Fälle von den Sachsschen Idiotien, daß, entsprechend der geringen Tendenz des Zellprozesses zur völligen Zerstörung der Zelle, die Faserdegeneration nur sehr dürftig ist.

Außer an der Rinde zeigt das Markfaserbild noch am Rückenmark und Hirnstamm einen wesentlichen Unterschied: bei den Sachsschen Fällen „erscheint als genereller Zug die Marklosigkeit der Pyramidenbahn". Allerdings zeigen „die verschiedenen Sachsschen Fälle im Bezug des Markgehaltes der Pyramide eine gewisse Variabilität", denn unter den sieben von Schaffer untersuchten Fällen „fanden sich Rückenmarke mit vollkommen entmarkter Pyramide und auch solche, welche eine fast normal myelinisierte Pyramide enthielten". Hier sind die langen Leitungsbahnen in jedem der drei Fälle normal, ebenso auch das Fasernetz der grauen Rückenmarkssubstanz, die peripheren Nerven, Muskeln, an denen ja auch in Fällen Sachsscher Krankheit degenerative Veränderungen häufig nachgewiesen werden können (Vergleich mit der amyotrophischen Lateralsklerose!).

Von besonderer Bedeutung ist endlich das letzte Unterscheidungsmerkmal zwischen meinen Fällen und denen der Sachsschen Form: der histologische Befund am Auge, speziell an der Netzhaut und am Opticus. Die bisher vorliegenden spärlichen mikroskopischen Augenuntersuchungen bei Fällen von Sachsscher Krankheit (Mohr, Hirsch, Poynton-Parson-Holmes) ergaben Veränderungen der Ganglienzellen der

Retina, die in ihrer Art mit denen im Gehirn übereinstimmen, und ödematöse Durchtränkung der Netzhautschichten. Die Opticusfaserschicht war in den Fällen von Mohr und Poynton etc. degeneriert, ebenso der Sehnerv selber. Die Opticusatrophie ist allerdings kein konstantes Symptom. Schaffer vermißte sie in seinen Fällen hier und dort, und er führt deshalb bekanntlich die Blindheit der Kinder bei Sachsscher Krankheit auf die kortikalen Veränderungen zurück. Der normale Befund an den Markscheiden-, Achsenzylinder- und Gliapräparaten vom Opticus in meinen Fällen kann deshalb allein nicht als ein Unterscheidungsmerkmal von ausschlaggebender Bedeutung bewertet werden. Wohl aber der Befund an der Retina. Von einem Ödem, von Ausfällen zahlreicher Ganglienzellen sieht man hier nichts. Die Ganglienzellen zeigen zwar da und dort leichte Schwellungen und Blähungen, die denen der Zellen im Gehirn ähneln; schwerere Zelldegenerationen und Untergangserscheinungen finden sich jedoch nicht. Dagegen ist das Charakteristischste an dem mikroskopischen Bilde der nahezu vollständige Defekt der Stäbchen und Zapfenschicht. Herr Dr. Stock[55], der die sechs Augen meiner Fälle anatomisch untersuchte, hat vor kurzem auf dem Heidelberger Ophthalmologenkongreß über diesen eigenartigen, bisher nicht bekannten Befund berichtet. Er hat dort vor allem auch die Beziehungen dieser retinalen Atrophie zur Retinitis pigmentosa, mit der sie ja ophthalmoskopisch und anatomisch mannigfache Ähnlichkeit hat, erörtert (vgl. die erste Mitteilung und den klinischen Teil). Er konnte zeigen, daß die Eigenart der retinalen Atrophie hier darin besteht, daß das Neuroepithel in elektiver Weise zerstört wird, während die inneren Partien der Netzhaut, ganz besonders die Nervenfaserschicht, die ja mitsamt dem Opticus bei Retinitis pigmentosa schwer erkrankt, verschont bleiben. Schon aus diesem Grunde müsse man die retinale Atrophie hier von der eigentlichen Retinitis pigmentosa abgrenzen.

Diese elektive Degeneration der lichtperzipierenden Elemente, die hier die Blindheit bedingt, ist das letzte wichtige Unterscheidungsmerkmal, das ich bei dieser Gegenüberstellung der histologischen Befunde bei der Sachsschen Krankheit und bei meinen Fällen aufzuführen hatte. Es sollte mit dieser Gegenüberstellung gezeigt werden, daß die Differenzen zwischen dem histologischen Gesamtbilde dort und hier — selbst wenn man das prinzipiell Übereinstimmende der Zellveränderung

im Fibrillenbilde zugibt — so weitgehende sind, daß sich die Abgrenzung dieses zentralen Prozesses von dem anatomischen Substrat bei der Sachsschen Krankheit von selber ergibt.

Allerdings nur von dem Substrate der „familiären amaurotischen Idiotie" im engeren Sinne, der „infantilen" (Sachsschen) Form. Anatomische Untersuchungen von Fällen des von Vogt so benannten juvenilen Typus sind bisher nicht veröffentlicht. Die Frage, inwiefern die Bilder dort etwa mit den von mir hier festgestellten Veränderungen verwandt sind, muß deshalb zurzeit noch unentschieden gelassen werden. Das Ergebnis aber dieses Vergleiches, den ja die von Vogt in Aussicht gestellte anatomische Mitteilung ermöglichen wird, wird allein ausschlaggebend sein für die Beantwortung der Frage, ob die von mir beschriebenen Fälle zusammen mit denen von Vogt und mit ähnlichen Krankheitsprozessen eine große gemeinsame Gruppe familiärer zentraler Erkrankungen bilden, die, im Knabenalter beginnend, zu Verblödung und Amaurose führen; ob meine Fälle trotz all der vorhin aufgezählten Differenzen im histologischen Gesamtbilde etwa doch generell zu einem gemeinsamen Typus gehören, dessen bekannteste Form die Sachssche Krankheit ist. Es wäre ja möglich, daß diese verschiedenen Formen in der Tat nur Modifikationen eines sehr großen Typus auch ihrer Anatomie nach sind, daß die Differenzen im wesentlichen doch nur gradueller Natur sind, und daß etwa — was das wichtigste wäre — die Ganglienzellerkrankung, die ja in ihrer Eigenart und Ubiquität das histologische Gesamtbild in den Fällen von Sachsscher Idiotie wie in den meinen beherrscht, prinzipiell überall die gleiche wäre.

Die anatomische Untersuchung wird diese Frage nach der Zusammengehörigkeit dieser familiären Erkrankungen entscheiden. Gleichviel aber, wie diese Frage beantwortet werden sollte, die Abgrenzung des hier aufgestellten histologischen Gesamtbildes dürfte sich mit Rücksicht auf seine Eigenart schon jetzt rechtfertigen lassen.*)

*) Vor kurzem ist, nach Fertigstellung meines Manuskriptes, eine Arbeit von Schaffer: „Beiträge zur Nosographie und Histopathologie der amaurotisch-paralytischen Idiotieformen" (Archiv f. Psych. Bd. 42 Heft 1) erschienen, in welcher Schaffer die hier von mir beschriebene besondere Form von familiärer amaurotischer

Die wesentlichsten Veränderungen, die die Eigenart des hier vorliegenden histologischen Gesamtbildes bestimmen, und die seine Abgrenzung vor allem auch von der Sachsschen Idiotie rechtfertigen, glaube ich damit besprochen zu haben, und ich hätte jetzt noch auf einige Befunde von mehr allgemeinem Charakter hinzuweisen, nämlich auf einige Gliabilder und auf den merkwürdigen Kontrast zwischen dem Zustand der Zellen und dem der Nervenfasern.

Von den Befunden an der Neuroglia halte ich zweierlei für bemerkenswert. Einmal den verschiedenartigen Teilungsmodus der Zellen. Häufiger als mitotische Zellteilungen sah ich an den ja im allgemeinen spärlichen Wucherungsformen der Glia (s. o.) Abschnürungsfiguren, die ich für amitotische Zellteilungen halten möchte. Fig. 8 gibt von einer solchen ein allerdings nur dürftiges Bild. Solche Zellkerne sind sehr chromatinreich, mit randständigen, dunkelgefärbten Punkten; in der Mitte sind sie taillenförmig eingeschnürt; der zarte, an der Peripherie schärfer markierte Plasmahof zeigt die gleiche Einschnürung. Ich kenne solche Gebilde von verschiedenen akuten Prozessen her, speziell von hämorrhagischen und embolischen Erweichungen, bei denen sie oft sehr reichlich zu finden sind. Mit etwas größerer Sicherheit kann ich diese Dinge erst seit den Angaben Nißls über das Vorkommen amitotischer Gliazellteilungen beurteilen: ich glaube, wie gesagt, daß diesen Gebilden, die natürlich nichts mit irgendwelchen pyknotischen Abschnü-

---

Idiotie seinen Fällen von Sachsscher Krankheit gegenüberstellt. Er kommt auf Grund eines Vergleiches seiner Präparate mit den meinen zu dem Resultate, „daß die histologische Differenz zwischen den beiden Formen nur eine graduelle, keineswegs eine essentielle ist". „In Spielmeyers Fällen spielt sich derselbe Prozeß ab wie in den Sachsschen Fällen; nur erreicht derselbe in ersteren keineswegs jene Intensität wie in letzteren." „Spielmeyers juvenile Form der familiär-amaurotischen Idiotie hat dasselbe histopathologische Substrat wie die Sachssche infantile Form, mit der Bemerkung, daß letztere bezüglich der Intensität der Zellentartung eine entschieden schwerere Form darstellt. Somit verifiziere ich auf Grund anatomisch-histologischer Untersuchung H. Vogts Aufstellung bezüglich eines großen einheitlichen Typus von familiär-amaurotischer Idiotie." — „So dürfte es eine große Idiotieform geben, welche rein zellularpathologisch gekennzeichnet ist, namentlich durch die mehr minder ausgeprägte Schwellung des Zellleibes sowie der Dendriten; ein besonderer morphologischer Charakterzug dieser großen Idiotieform wäre ferner noch die absolute Diffusion der Zellerkrankung auf das gesamte Zentralgrau nebst fehlenden makroskopischen Anomalien. Hierher wäre dann die schwerere Sachssche und die leichtere Spielmeyersche Form zu reihen als zwei Glieder der großen klinischen Familie, welche wir die zytopathologisch charakterisierte familiär-amaurotische Idiotie nennen könnten." — Es genügt, diese wichtigsten Sätze aus dem Schlußteile der Schafferschen Arbeit hier anzuführen; meinen oben gegebenen Ausführungen habe ich nichts hinzuzufügen.



rungen zu tun haben, die Bedeutung amitotischer Kernteilungen zukommt.

Das zweite, was mir an der Neuroglia hier bemerkenswert scheint, ist der Befund an einzelnen Endstücken perivaskulär gelegener Gliazellen. In einzelnen Schnitten, allerdings nur bei einem Falle, war der gliöse protoplasmatische Grenzwall deutlich zur Darstellung gekommen. Durch eine leichte Schrumpfung bei der Präparation ist die protoplasmatische Schicht vom Gefäßrohr abgehoben und erscheint segelartig an den Gliafasern befestigt, d. h. es strahlen in die Zipfel dieses Segels Gliafasern ein; hier trennen sich die Einzelfasern der protoplasmaführenden Gliabalken, die, von größeren Gliazellen entspringend, deren Protoplasma mit dem der perivaskulären Hülle verbinden (Fig. 43). Man hat den Eindruck, als lösten sich die Gliafibrillen dort in feine Pünktchen auf; sie verlieren jedenfalls die scharfen Konturen der Faser und teilen als matte, feine Streifen die kernhaltige Protoplasmamasse in Maschenräume. Nach dem Gefäße zu ist dann diese protoplasmatische Schicht von einem feinen bläulichen Saume begrenzt, an dem hier und da die Fasern inserieren (Membrana limitans perivascularis). Das Interesse, das solche Bilder haben für die neuerdings wieder von Held[18] angeregte Frage nach dem Verhalten der „marginalen Neuroglia", rechtfertigt es wohl, wenn ich hier besonders darauf hingewiesen habe. Diese Bilder haben natürlich für den histologischen Prozeß hier keine spezifische Bedeutung; sie zeigen nur, daß es auch hier, wo stellenweise die die Gefäße begleitenden Gliazellen etwas vermehrt und plasmareicher sind, selbst mit der Weigertschen Methode gelingt, die Heldschen Grenzmembranen und ihre Beziehungen zu den Endstücken perivaskulärer Gliazellen zur Darstellung zu bringen. Im übrigen verweise ich bezüglich dieser Fragen auf meine im Archiv für Psychiatrie erscheinende Arbeit[52] „über die fasrige und protoplasmatische Stützsubstanz des Zentralnervensystems", wo ich diese Befunde eingehender erörtert habe.

Der auffallende Kontrast zwischen der ubiquitären Zellveränderung und den geringen Ausfällen im Markfaserbilde, von dem hier endlich noch die Rede sein soll, wird wohl einigermaßen erklärt durch den Nachweis der Fibrillen in den Fortsätzen (der ungefärbten Bahnen im Nißl-Präparat). Diese persistierenden Fibrillen an der Zellperipherie, die „Außen-

netze", und die Fibrillen in den Ausläufern sind zusammen mit dem Kerne ja nicht selten das einzige, was von den normalen Attributen der Zelle noch geblieben, was noch nicht in der körnigen Masse untergegangen ist. Die aus den Zellen entspringenden resp. sie passierenden fibrillären Leitungsbahnen bleiben im großen und ganzen erhalten; der Prozeß, der auch hier von der Interfibrillärsubstanz ausgeht (vgl. Schaffer[45]), schreitet allermeist nur bis zur Rarefikation und Auflösung der Innennetze fort. So erklärt sich vor allem das Intaktbleiben der Projektionssysteme, der zerebrospinalen Bahnen, von deren Leitungsfähigkeit wir uns ja auch klinisch zu überzeugen imstande waren. Trotz der Zellveränderungen in der motorischen Rinde sind entsprechend dem Verschontbleiben der Pyramidenbahn die willkürlichen Bewegungen ungestört, ebenso wie wir keine amyotrophischen Veränderungen oder ähnliches finden, obschon die Vorderhornzellen erkrankt sind. So lassen sich auch keine sensiblen Störungen (entsprechend dem normalen Aussehen der zentripetalen Systeme) nachweisen, trotzdem die in den peripheren Abschnitt der sensiblen Leitungsbahn eingeschalteten Spinalganglienzellen und die Hinterhorn- und Mittelfeldzellen deutlich verändert sind; diese Zellen haben jedoch trotz der erheblichen Veränderungen in ihrem Innern noch reichliche Außennetze, gut erhaltene, Fibrillen führende Fortsätze und einen Zellkern.

Man wird füglich gegen diesen Erklärungsversuch nicht einwenden können, daß auch bei solchen zentralen Erkrankungen, bei denen es zu schweren Faserausfällen kommt — wie bei der Paralyse oder bei der Sachsschen Idiotie —, ebenfalls häufig noch Fibrillen in den Zellausläufern schon stark im Innern veränderter Ganglienzellen nachweisbar sind. Bei diesen Prozessen kommt es eben außerdem noch zu einem ausgedehnten Untergange von Nervenzellen, aus dem sich der Ausfall an Nervenfasern, soweit er nicht auf einer „selbständigen Systemerkrankung" beruht, erklärt. Von einem ausgedehnten Zerfall aber von Nervenzellen ist in meinen Fällen keine Rede; Untergangsbilder an den Ganglienzellen sind hier spärlich, zumal im Vergleich mit den Befunden dort. Der Prozeß ist eben, wie gesagt, vorwiegend endozellulärer Natur.

Diese Tatsache aber scheint mir für die Frage von dem funktionellen Werte der Rindenzelle von besonderer Wichtigkeit: wir finden als anatomische Ursache dieser

früh erworbenen Verblödung eine endozellulär beginnende und ganz überwiegend endozellulär bleibende Erkrankung, die, von der Interfibrillärsubstanz ausgehend, zu einem Schwunde endozellulärer Neurofibrillen und Tigroidsubstanz führt.

Auf den Kontrast zwischen auffallend starken Veränderungen an den Nervenzellen und relativ gut erhaltenen fasrigen Bestandteilen der Hirnrinde haben neuerdings Bielschowsky und Brodmann[5] auf Grund ihrer Fibrillenpräparate von paralytischen Gehirnen hingewiesen und dabei betont, daß dieser Umstand von Wichtigkeit ist „für die funktionelle Bewertung der Zelle, deren Bedeutung neuerdings stark herabgesetzt wurde". Die Unterschiede zwischen normalen und kranken Rinden sind, selbst für einen Kenner des normalen Fasergehaltes, wie es Bielschowsky ist, oft recht geringfügig. Das erklärt sich zu einem Teile wohl daraus, daß bei der außerordentlichen Dichtheit des Fasergewirres überhaupt erst gröbere Ausfälle im Achsenzylinderbilde bemerkbar werden. Denn in den paralytischen und senilen Gehirnen sehen wir im Nissl- und Gliapräparat selbst dort, wo es sich um ganz beginnende Fälle handelt, stets Vermehrung des Stützgewebes, die den Ausfall funktiontragender Nervensubstanz anzeigt. Ich möchte deshalb das Achsenzylinderpräparat solcher pathologisch veränderter Rinden den Vorderhornbildern bei Tabes dorsalis vergleichen: auch dort gelang es mir[53] nicht, bei dem Faserreichtum deutliche inter- (resp. peri-)zelluläre Faserausfälle nachzuweisen, und doch mußte aus der Zunahme der gliösen Stützsubstanz im Weigertschen Gliapräparat auf den Untergang funktiontragender Nervensubstanz geschlossen werden. Das aber ist das Bemerkenswerte an dem Befunde hier, daß hier substituierende Wucherungsvorgänge am interstitiellen Gewebe nur gering sind, wieder vor allem im Vergleich zu den ebengenannten Rindenerkrankungen. So kann diese Erklärung hier nur zu einem kleinen Teile Geltung haben. Es wäre also das anatomische Korrelat dieser in früher Jugend entstehenden schweren Verblödung eine diffuse, ganz überwiegend endozelluläre Veränderung.

Natürlich muß damit gerechnet werden, daß neben dem im Fibrillenpräparat sichtbaren Fasergewirr vielleicht eine feinste „nervöse Grundsubstanz", das Nisslsche „Grau", besteht, die möglicherweise doch nicht — wie Bielschowsky[4] glaubt —

bei seiner Fibrillenmethode vollständig zur Darstellung gebracht wird, und daß diese Substanz ebenfalls schwerwiegende Veränderungen erlitten hätte. So läßt sich vorläufig nur sagen, daß diese Rindenerkrankung das Attribut eines nahezu exquisit endozellulär bleibenden Prozesses verdient im Vergleich zu den Rindenbildern bei der Paralyse, der Sachsschen Idiotie etc.; und es haben die Schlüsse, die sich auf den Befund an unseren Präparaten gründen, nur insoweit Geltung, als wir uns auf die Darstellungsbreite der Methoden verlassen können.

Hat nun der Ausfall der endozellulären Strukturen bei graduell erheblich zurücktretenden interzellulären Veränderungen eine schwere Verblödung zur Folge, so wird man daraus den Schluß ziehen dürfen, daß diese Zellstrukturen den Wert einer aktiv funktionierenden Substanz von hoher Bedeutung haben. Von Interesse ist dieser Befund wohl deshalb, weil man, wie gesagt, heute im allgemeinen geneigt ist, „den Schwerpunkt der nervösen Tätigkeit in die extrazellulären Fibrillen und in die molekuläre Substanz zu verlegen“, während nach der älteren Auffassung, die hier zu ihrem Rechte kommen würde, die Zelle die eigentliche „Werkstätte der funktionellen Tätigkeit“ ist (Monakow[29] S. 182). Es würde dieser Befund in Einklang stehen mit der Annahme der „alten Physiologen“, nach der „das Substrat der psychischen Vorgänge die Substanz der sogenannten Ganglienzellen ist“. (Pflüger[37] S. 63.)

Es war die Aufgabe dieser klinischen und anatomischen Untersuchungen, einen natürlichen Krankheitsprozeß aus der Reihe der „Idiotien“ abzugrenzen. Worauf sich diese Abgrenzung im einzelnen gründet, das braucht hier nicht noch einmal erörtert zu werden. Es sei nur nochmals betont, daß das histologische Gesamtbild, auf Grund dessen schon die Absonderung der hier besprochenen Krankheit gerechtfertigt ist, von den bisher bekannten Rindenbildern so wohl unterschieden ist, daß seine anatomische Differentialdiagnose gesichert erscheint. Seine Eigenart wird bestimmt durch die Ubiquität einer gut gekennzeichneten Ganglienzellerkrankung; der Prozeß gehört also zu jenen seltenen und erst seit kurzem bekannten (Alzheimer[3]) zentralen Erkrankungen, für die eine besondere Ganglienzellerkrankung charakteristisch ist.

In der Reihe der „Idiotien“ ordnen sich diese Fälle in jene

große Gruppe ein, bei der es sich nicht um fertige angeborene Defektzustände und Hemmungsbildungen handelt, sondern — wie der klinische und anatomische Befund lehrt — um einen fortschreitenden Krankheitsprozeß. Ein in seinem Bau und seiner Entwickelung ursprünglich normales Zentralorgan erkrankt an einem progressiven Prozeß. Wie andere familiäre zentrale Erkrankungen wird auch diese Krankheit, so wie heute die Dinge liegen, am besten in ihrer Entstehung erklärt durch die Annahme einer „Abiotrophie“ im Sinne von Sachs[42], durch die Lehre von der abnormen Erschöpfbarkeit im Sinne von Edinger[11] (Schaffer[43]): das Abbauprodukt der auf die Dauer nicht lebensfähigen Zellstrukturen ist eine die Zelle aufblähende, dem Pigmente nahestehende, myelinoide Substanz.

Freiburg i. B., im August 1906.

Erklärung der Abbildungen.

Tafel XXII.

Figur 1—18. Ganglienzellen aus der Hirnrinde bei **Nissls** Alkohol-Seifenmethylenblau- (resp. Toluidinblau-) Methode. Zeiß homogen. Immersion 1/18 Ok. 2.

Fig. 1—6 Beetzsche Pyramiden vom 1. und 2. Fall.

Fig. 1. Wenig veränderte Ganglienzelle. Nissl-Zeichnung noch deutlich, nur zwischen dem verdrängten Kern und der eingelagerten gut abgegrenzten Masse mehr verschwommen. Die abnorme Zelleibsubstanz ist gelb gekörnt und enthält feine blaue Chromatinstippchen. Kernkörperchen vergrößert.

Fig. 1 und 3. Blasse Elemente. Starke Verlagerung des besonders in 3 schwer veränderten Kernes. Zelleibsubstanz schwach gelb getönt, von einem wabigen Chromatinnetz durchzogen. Chromatinreiche Trabantkerne in 2, blasser Gliakern in 3.

Fig. 4, 5, 6. Zellen mit gleichzeitiger chronischer Erkrankung, die besonders die Kerngegend ergriffen hat.

Fig. 7. Mittlere Pyramidenzelle aus F 3. Zelleib vollständig von der gekörnten Masse eingenommen. Verschwommene Kerngrenzen. Begleitzellen progressiv verändert.

Fig. 8. Aus demselben Präparat. Quallig geblähte Zelle, starke Fältelung der Kernkapsel, Diffusfärbung des Kernes. gl Trabantzelle in amitotischer Abschnürung.

Fig. 9. Schräg getroffene Zelle aus der Calcarina.

Fig. 10. Sehr seltenes Zellbild: Die körnige Masse hält in breiter Schicht die peripheren Partien des Zelleibes besetzt. In der Mitte der Rest der chromatischen Substanz mit dem Zellkern. Verbindung der Dendriten mit diesem Rest durch Zellgranulationen.

Fig. 11, 12, 13. Kleine, mittlere und große Pyramidenzelle aus der Insel.

Fig. 14. Sklerotische Ganglienzelle mit zwei „Herdchen“.

Fig. 15 und 16. Zellschatten ohne umgebende Begleitzellen und Zellschatten mit zahlreichen progressiv veränderten Begleitzellen (sogen. „Neuronophagie“).

Fig. 17. Aus der Calcarina. Sehr seltenes Bild. Partielle Aufblähung der Zelle mit ampullärer Auftreibung eines Dendriten. Andeutungen eines Körnchenbesatzes am Spitzenfortsatz.

Fig. 18. Beetzsche Zelle vom 3. Fall. (Zeiß Kompens.-Ok. 4 Apochromat 2 mm). Gute Nissl-Zeichnung, partielle Aufblähung der Zelle an der Basis. Gelbe Färbung der eingelagerten Masse, die von

chromatischen Stippchen und Waben durchzogen ist. Im peripheren Teile des Zellherdes vereinzelte Nißl-Schollen.

Fig. 19—21. **Nissl**-Bilder vom Hirnstamm, Rückenmark und aus einem Spinalganglion.

Fig. 19. Vorderhornzelle. Häufiges Zellbild. Geringe partielle Aufblähung mit Einlagerung eines körnigen Pigmentes, das von netzartig angeordneten Chromatinfäden durchzogen ist.

Fig. 20. Drei Olivenzellen (aus der unteren Olive des 3. Falles) „Vakuoläre“ Anordnung des nicht deutlich gekörnten, intensiv gefärbten Pigmentes. Die einzelnen „Vakuolen“ sind zu kleineren (a) oder größeren (b, c) Tropfen zusammengeflossen.

Tafel XXIII.

Fig. 21. Zelle aus einem Spinalganglion (3. Fall) mit Kapselzellen.

Fig. 22—24. Ganglienzellen aus der Großhirnrinde bei der **Heidenhainschen** Eisenhämatxylinfärbung. Zeiß homog. Imm. 1/18.

Verschiedene Größe und Farbreaktion der körnigen Substanz. gl Gliazelle mit gefärbten Körnchen.

Fig. 25—31. Fibrillenbilder von Zellen aus der Hirnrinde und vom Rückenmark bei **Bielschowskys** Silberimprägnation. Fig. 25—27 gezeichnet bei Zeiß. homog. Imm. 1/18; Fig. 28—31 bei Zeiß Apochromat 2 mm, Komp.-Ok. 8.

Fig. 25. Beetzsche Zelle. Am Ursprung des Apikaldendriten Einlagerung der körnigen Substanz. Die Fibrillen des Spitzenfortsatzes sind in einer ziemlich scharfen Linie abgeschnitten; beim Gebrauch der Mikrometerschraube überzeugt man sich davon, daß sie um den Zellherd herumbiegen. Das grobe Maschenwerk im Bereich dieser Auftreibung ist vielfach an den Knotenpunkten verklumpt.

Fig. 26. Zwei Pyramiden aus der 3. Schicht von T 1. Fibrillen nur in den Fortsätzen und an der Peripherie. Kein Maschenwerk in der gelblich getönten, von einzelnen schwarzen Stippchen durchsetzten Masse.

Fig. 27. Große Pyramide aus der Calcarina. Schräg abgeschnittene Zelle mit zwei Fortsätzen. Deutliches Maschenwerk an der Stelle der Auftreibung des Zelleibes. Übergang der Dendritenfibrillen in dieses Maschenwerk.

Fig. 28. Beetzsche Zelle. Übergang der Fibrillen aus den Fortsätzen in das erweiterte Maschenwerk der Zelle. Direkte Fibrillenzüge durchsetzen die Zelle vom basalen zum apikalen Dendriten. Leichte Rarefikation des Maschenwerkes, besonders an der Basis.

Fig. 29. Mittlere Pyramide. Hintere Zentralwindung. Nur teilweise aufgeschnittene Zelle. Deutliches Innennetz. Verbindung der Fibrillen der Fortsätze mit diesem Netz. Das Maschenwerk liegt tiefer wie die links im Bilde sichtbaren Fibrillenzüge, die ziemlich geraden Wegs die Zelle durchsetzen.

Fig. 30. Vorderhornzelle des Rückenmarkes. Geringe Aufblähung. Übergang der Dendritenfibrillen in das etwas erweiterte Maschenwerk der Zelle. Verbindung der Außenfibrillen mit dem Innennetz.

Fig. 31. Vorderhornzelle. Von der Zelle ist nur ein Ausschnitt wiedergegeben. Einstrahlung eines Dendriten, dessen Fibrillen an dem deutlich tieferliegenden und etwas erweiterten Innennetz vorbeiziehen und hier und da mit ihm in Verbindung treten.

Fig. 32—40. Gliazellen bei **Nissls** Alkohol-Seifenmethylenblau- (resp. Toluidinblau-) Methode. Großhirnrinde. Homog. Imm.

Fig. 24—26 stellen die am häufigsten wiederkehrenden Formen der Gliazellen dar, wie sie zu zweien oder dreien durch ihre netzartig ausgebreiteten gestippten Fäden in Verbindung stehen.

Fig. 35. Eine isoliert stehende Gliazelle in progressiver Metamorphose.

Fig. 36. Seltenes Bild. Rindensaum. Zwei durch breit zusammenfließendes Protoplasma verbundene Gliazellen.

Fig. 37. Netzartiger Komplex von Gliazellen aus dem Randsaum der Rinde.

Fig. 38. Sehr seltenes Bild. Rasenartiger Verband von Gliazellen. Tiefe Rinde. Fall 1.

Fig. 39. Mitose einer Gliazelle (Insel). Etwas dicker Schnitt, dadurch schlechte Isolierung der Chromatinschleifen.

Fig. 40. Verschiedene regressiv veränderte Gliazellen mit pyknotischen Kernen usw.

Fig. 41—44. Gliabilder bei **Weigerts** Neurogliafärbung. Großhirnrinde. Homog. Imm.

Fig. 41. Schnitt aus dem oberen Scheitelläppchen. Zwei Ganglienzellen mit umgebendem, locker angeordnetem Stützgewebe. Tiefe Rinde.

Fig. 42. Ebenda. Gliawucherung in einem Gefäßwinkel. Sehr lockeres Gliageflecht mit zahlreichen, von Plasma umgebenen Kernen.

Fig. 43. Spinnenähnliche Zelle mit großem Protoplasmaleib und faserführenden, balkigen Fortsätzen, deren stärkster nach dem links gelegenen Gefäß zieht.

Fig. 44. Tiefe Rinde der Insel. Aus der Umgebung eines Gefäßes. ggl Ganglienzelle. Verstreute chromatinreiche Gliakerne. Von einer Gliazelle entspringt ein breiter protoplasmaführender Fortsatz, der sich in der segelartig abgehobenen Plasmahülle des Gefäßrohres aufteilt, und dessen Fibrillen zusammen mit den Fortsätzen anderer perivaskulär gelegener Gliazellen in diesem Protoplasma weiterziehen. Der plasmatische perivaskuläre Grenzwall erhält dadurch einen kammerigen Bau. Gegen das Gefäßrohr zu ist dieser Maschenbau von einem feinen blauen Saume (Membrana limitans perivascularis) begrenzt.

Literatur.*)

1. Alzheimer, Einiges über die anatomischen Grundlagen der Idiotie. Zentralblatt für Nervenheilkunde und Psych. 1904, S. 497 ff.

2. Derselbe, Histologische Studien zur Differentialdiagnose der progressiven Paralyse. Histologische und histopathologische Arbeiten I, 1904.

3. Derselbe, Ergibt sich ein annähernd gleicher Krankheitsprozeß bei allen Geisteskrankheiten mit anatomischem Befund? Vortrag. Referat in Gaupps Zentralblatt 1905, S. 632.

4. Bielschowsky, Die histologische Seite der Neuronenlehre. Journal für Psychologie und Neurologie V, 1905.

5. Bielschowsky und Brodmann, Zur feineren Histologie und Histopathologie der Großhirnrinde. Journal f. Psych. u. Neur. V, 1905.

6. Binswanger, Die Epilepsie. Nothnagels Sammlung 1899.

7. Bischoff, Beitrag zur Lehre von der sensorischen Aphasie nebst Bemerkungen über die Symptomatik doppelseitiger Schläfelappenerkrankung. Archiv f. Psych. 32.

8. Bury, Einfluß der hereditären Syphilis auf das Zustandekommen von Idiotie und Demenz. Wien 1884.

9. Bourneville, Idiotie et épilepsie symptomatique de sclérose tubéreuse ou hypertrophique. Arch. de Neurol. 1900.

10. Cajal, R. y, Studien über die Hirnrinde des Menschen. Heft 5 1906.

11. Edinger, Die Aufbrauchkrankheiten des Nervensystems. Deutsche medizinische Wochenschrift 1904, 1905.

12. Fischl, Kortikale Epilepsie kongenital-syphilitischen Ursprunges Zeitschr. f. Heilkunde.

13. Freud, Über familiäre Formen von zerebraler Diplegie. Neur. Zentralbl. 1893.

14. Derselbe, Zur Kenntnis der zerebralen Diplegien des Kindesalters. Leipzig 1893.

15. Frey, Pathohistologische Untersuchungen des Zentralnervensystems in einem Falle von Sachsscher familiärer amaurotischer Idiotie. Neur. Zentralbl. 1901.

16. Fuchs, Lehrbuch der Augenheilkunde 1900, S. 509.

17. Heilbronner, Über die Beziehungen zwischen Demenz und Aphasie. Arch. f. Psychiatrie 33.

---

*) Hier sind nur die betreffenden Arbeiten der im Texte zitierten Autoren aufgeführt. Im übrigen sei auf das von Vogt[58] gegebene Literaturverzeichnis der Arbeiten über familiäre amaurotische Idiotie usw. verwiesen.

18. Held, Über den Bau der Neuroglia. Abhandlungen der Sächsischen Gesellschaft der Wissenschaften 1904.

19. Higier, Über die seltenen Formen der hereditären und familiären Hirn- und Rückenmarkskrankheiten. Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde 1896.

20. Derselbe, Zur Klinik der familiären Opticusaffektionen. Deutsche Zeitschrift f. Nervenheilk. 1897.

21. Derselbe, Weiteres zur Klinik der Tay-Sachsschen familiären paralytisch-amaurotischen Idiotie. Neur. Zentralbl. 1901.

22. Jolly, Syphilis und Geisteskrankheiten. Berliner klinische Wochenschrift 1901.

23. Kowalewsky, Syphilitische Epilepsie. Berliner klinische Wochenschrift 1894.

24. Kräpelin, Lehrbuch der Psychiatrie. 7. Aufl. S. 871.

25. Liepmann, Ein Fall von Echolalie. Neur. Zentralbl. 1900.

26. Lubarsch, Über fetthaltige Pigmente. Zentralbl. f pathologische Anatomie 1902. 13, 22.

27. Marinesco, Études sur l'évolution et involution de la cellule nerveuse. Revue neurolog. 1899.

28. Mayou, Vortrag über familiäre amaurotische Idiotie. Klinische Monatsbl. f. Augenheilkunde 1904, 42, S. 283.

29. Mohr, Die Sachssche amaurotische familiäre Idiotie. Arch. f. Augenheilk. 5, S. 535.

30. v. Monakow, Gehirnpothologie. 2. Aufl. 1905.

31. Nissl, Die Neuronenlehre und ihre Anhänger. Jena 1903.

32. Derselbe, Zur Histopathologie der paralytischen Rindenerkrankung. Histolog. Arbeiten. 1. Band. 1904.

33. Nonne, Syphilis und Nervensystem. Berlin 1903.

34. Obersteiner, Über das hellgelbe Pigment in den Nervenzellen und das Vorkommen weiterer fettähnlicher Körper im Zentralnervensystem. Obersteiners Arbeiten 10.

35. Derselbe, Weitere Bemerkungen über die Fettpigmentkörnchen im Zentralnervensystem. Daselbst 11. Band.

36. Pelizäus, Über eine eigentümliche Form spastischer Lähmung mit Zerebralerscheinungen auf hereditärer Grundlage. Archiv für Psychiatrie 16.

37. Peskin, Über eine eigentümliche Form familiärer Erkrankung des Zentralnervensystems. Inaug.-Diss. Berlin 1900.

38. Pflüger, Über den elementaren Bau des Nervensystems. Arch. f. d. ges. Physiolog. 1906, Bd. 112. Separatabdr. S. 63.

39. Pick, Beiträge zur Pathologie und pathologischen Anatomie des Zentralnervensystems. Berlin 1898.

40. Poynton, Parson, Holmes, A contribution to the study of amaurotic family idiocy. Brain 1906. Summer.

41. Rabl, Über Lues congenita tarda. Leipzig 1892.

42. Rosenfeld, Über die Herdsymptome bei den zur Verblödung führenden Psychosen. Zeitschr. f. klin. Med. 1905.

43. Sachs, Die amaurotische familiäre Idiotie. Deutsche medizin. Wochenschr. 1898, S. 33.

44. Schaffer, Zur Pathogenese der Tay-Sachsschen amaurotischen Idiotie. Neur. Zentralbl. 1905, 9 und 10.

45. Derselbe, Zur Pathohistologie der Sachsschen amaurotischen Idiotie. Bericht über die 30. Wanderversamml. südwestd. Neurologen und Irrenärzte in Baden 1905.

46. Derselbe, Weitere Beiträge zur pathologischen Histologie der familiären amaurotischen Idiotie. Journ. f. Psych. u. Neur. 1905, Bd. 6.

47. Derselbe, Recherches sur la structure dite fibrillaire de la cellule nerveuse. Revue neurol. 1905.

48. Derselbe, Über Nervenzellveränderungen des Vorderhorns bei Tabes. Monatsschr. f. Psych. u. Neur. 1898, 3, S. 72.

49. Spielmeyer, Über familiäre amaurotische Idiotien. Bericht über die 30. Wanderversamml. südwestd. Neurologen und Irrenärzte in Baden 1905. Archiv f. Psych.

50. Derselbe, Weitere Mitteilung über eine besondere Form von familiärer amaurotischer Idiotie. 36. Versamml. südwestd. Irrenärzte in Karlsruhe. Neur. Zentralbl. 1905.

51. Derselbe, Über eine besondere Form von familiärer amaurotischer Idiotie. Neur. Zentralbl. 1906, Januar.

52. Derselbe, Neurofibrillenbefunde bei Erkrankungen der Gehirnrinde. Bericht der naturforschenden Gesellsch. in Freiburg. Deutsche medizin. Wochenschrift 1906.

53. Derselbe, Von der protoplasmatischen und fasrigen Stützsubstanz des Zentralnervensystems. Archiv f. Psych. Bd. 42.

54. Derselbe, Ein Beitrag zur Pathologie der Tabes dorsalis. Archiv f. Psych. 40.

55. Spiller, A pathological study of amaurotic family idiocy. American journ. of medic. sciences 1905 (zitiert nach Schaffer), 45.

56. Stock, Über eine besondere Form von familiärer amaurotischer Idiotie. Bericht d. Heidelberger ophthalmol. Gesellsch. 1906.

57. Sträußler, Über eigenartige Veränderungen der Ganglienzellen und ihrer Fortsätze im Zentralnervensystem eines Falles von kongenitaler Kleinhirnatrophie. Neur. Zentralbl. 1906.

58. Vogt, Über familiäre amaurotische Idiotie und verwandte Krankheitsbilder. Monatsschr. f. Psych. u. Neur. 1905, 18.

59. Wernicke, Der aphasische Symptomenkomplex. Deutsche Klinik 1904.

Beiträge zur Lehre von der Meningitis tuberculosa.

Von Otto Ranke.

Mit Tafel XXIV—XXXVII.

Einleitung.

Auf dem neunten Kongreß der französischen Irrenärzte und Neurologen in Angers (1.—6. August 1898)[1]) sprach E. Brissaud-Paris über einen Fall von schlaffer Lähmung bei Myelitis transversa eines Syphilitikers und führte in seinem Vortrag aus: Man könne den Reflexverlust und das Fehlen sekundärer Kontrakturen kaum anders als durch eine periphere Neuritis deuten. Gegen diese Meinung wandte sich in der Diskussion Prof. Pierret-Lyon mit allem Nachdruck, indem er für die alten Anschauungen Charcots eintrat und die vorliegenden klinischen Erscheinungen durch die Annahme eines zentralen infektiös-toxischen Entzündungsprozesses zu erklären suchte, der „le dynamisme des neurones" geschädigt habe. Mit Bezug auf die vorgelegten Präparate Brissauds hieß es in seiner Rede: „ . . . On remarque des épaississements périvasculaires, de véritables périartérites gommeuses avec infiltration et induration des parois artérielles. . . . . L'inflammation intéresse naturellement une partie des espaces sous-méningés, d'où la dénomination si justifiée de méningo-myélite." Und weiter: „ . . . . Les recherches anciennes de His, de Robin, de Lépine, complétés plus récemment par celles d'Axel Key et Retzius, ont montré que les espaces sous-arachnoïdiens communiquent largement avec les gaines lymphatiques périvasculaires, qui jouent nécessairement un rôle capital dans la propagation des agents pathogènes: les colonies microbiennes s'installent, en effet, volontiers dans ces gaines périvasculaires. Et comme celles-ci, par l'intermédiaire des tractus névrogliques, entourent les petits vaisseaux, sont en relation avec l'espace d'Obersteiner qui environne chaque cellule nerveuse, on voit que

[1]) Revue neurologique, 1898, No. 16 (vom 30. August 1898).

tout processus qualifié de méningite est en réalité accompagné d'encéphalite ou de myélite." Oder, wie Dr. H. Carrier in seinem Buch über die normale und pathologische Nervenzelle es noch präziser als Zitat aus der erwähnten Rede ausdrückt: „... Il n'y a pas de méningite sans encéphalite."[1])

Die Ausführungen Pierrets, auf moderne anatomische, pathologische und bakteriologische Anschauungen sich stützend, erscheinen als ein letztes, abschließendes Wort auf jahrzehntelange, Klarheit über die histopathologische Auffassung der Meningitiden anstrebende Untersuchungen.

Die historische Entwicklung dieser unter Klinikern und Vertretern der pathologischen Anatomie heute fast allgemein herrschenden Meinung kurz zu betrachten sowie ihre Grundlagen einer Kritik zu unterziehen, scheint uns von Wichtigkeit zu sein, ehe wir an der Hand einiger eigener Fälle unsere Meinung darlegen oder besser: auseinandersetzen, wie viel sich heute über die Histopathologie der Meningitis sagen läßt, und wie viel mehr noch zukünftigen Untersuchungen aufzuklären übrigbleibt.

Heidelberg, Juli 1904.

I. Teil.

Historisch-kritische Untersuchungen.

Kapitel I.

Historischer Teil.

Die Anschauung, daß jede (ausgedehntere) Meningitis richtiger als „Meningo-Encephalitis" zu bezeichnen sei, fand schon zu Anfang des 19. Jahrhunderts ihre Vertreter. Speziell wird in den älteren Werken über „Hydrocephalus acutus" und die mit ihm identifizierte Meningitis tuberculosa über die Frage einer Ableitung der Erscheinungen von enzephalitischen Veränderungen lebhaft diskutiert. Nach der mir vorliegenden Literatur scheint J. Abercrombie[2])

[1]) H. Carrier: La cellule nerveuse normale et pathologique. Altérations histologiques des centres nerveux dans les délires toxi-infectieux des alcooliques, le délirium tremens et le délire aigu. Paris 1904.

[2]) Der Arbeiten seines Lehrers Broussais sowie seiner französischen Mitschüler Ducrot, Bouillaud, Lallemand, Calmeil und Durand-Fardel, welche nach einer Notiz von P. Thomas — Essai sur les altérations du cortex dans les méningites aiguës, Paris 1903 — in gleicher Richtung gezielt haben, konnte ich leider nicht habhaft werden.

einer der ersten gewesen zu sein, welche die Pathogenese des „Hydrocephalus acutus“ eingehender in diesem Sinne erörterten. In seinem Werke über die Krankheiten des Gehirns und Rückenmarks[1]) bezeichnet er seine Meinung über die Ursache der als „Hydrocephalus acutus“ beschriebenen Krankheit dahin, „daß sie ursprünglich eine entzündliche Krankheit ist, die besonders ihren Sitz in den Zentralteilen des Gehirns hat“, und „daß sie gemeiniglich in eine Erweichung dieser Teile, verbunden mit einer serösen Ausschwitzung in den Hirnhöhlen, übergeht“. Die Entzündung der Arachnoidea und Pia mater wird getrennt vom Hydrocephalus eingehend behandelt; von ihr heißt es: „....Diese Krankheit gesellt sich häufig zu anderen hitzigen Krankheiten des Gehirns; sehr oft findet man sie indessen ohne alle weitere Verbindung.“ Von einem beständigen Zusammentreffen meningitischer und enzephalitischer Prozesse ist also bei Abercrombie noch nicht die Rede. Anders ist schon der Standpunkt Charpentiers, über dessen ausführliches den Hydrocephalus acutus betreffendes Werk[2]) mir Cramers Referat im 23. Band von Schmidts Jahrbüchern (Jahrgang 1839, No. 1, S. 129 ff.) vorliegt. Hier wird im Gegensatz gegen die Meinung der Autoren, welche den Hydrocephalus als wesentlich in einem Ventrikelerguß bestehend betrachten oder auf eine Entzündung der Meningen zurückführen wollen, des weitläuftigen auseinandergesetzt, daß — trotz häufig fehlender Röte und vermehrter Blutfüllung der Gehirnsubstanz — die Turgeszenz des Gehirns, die vermehrte oder verminderte Konsistenz seiner Peripherie sowie die Erweichung der zentralen Teile auf eine wirkliche Entzündung bezogen werden müsse. „Die Krankheit ist also immer eine Meningo-Encephalitis, mag sie ihren Ursprung von der Substanz oder den Häuten nehmen.“ Wie sich Charpentier zu der einfachen, nicht tuberkulösen resp. mit „Hydrocephalus“ einhergehenden Meningitis stellte, ist mir nicht bekannt.

Unter den späteren Mitteilungen über den Hydrocephalus acutus sind uns besonders jene von Interesse, welche die fraglichen enzephalitischen Veränderungen bei dieser Krankheit — zum Teil oder insgesamt — mit postmortalen Erscheinungen und Fehlern in der Technik in Beziehung zu bringen suchen — Wie wir später sehen werden, kommen nämlich derartige Erwägungen gerade auch bei

---

[1]) J. Abercrombies pathologische und praktische Untersuchungen über die Krankheiten des Gehirns und Rückenmarks. Aus dem Englischen von Gerhard von dem Busch. Bremen 1829.

[2]) De la nature et du traitement de la maladie dite Hydrocéphalie aiguë (méningo-céphalite des enfants). IIme édition. Paris 1837. (1. Ausgabe 1829.)



den Arbeiten der modernsten Autoren stark in Betracht! — So will Bennett[1]) die in Sektionsfällen bei „Hydrocephalus acutus" sich findende Erweichung der Hirnsubstanz im allgemeinen auf eine kadaveröse Imbibition der Gewebe mit dem serösen Inhalt der Ventrikel, die oft zu beobachtende Trübung der hydrozephalischen Flüssigkeit auf eine Vermengung derselben mit der erweichten Hirnmasse (durch den Sektionsschnitt) zurückzuführen; nach ihm soll die Krankheit in den meisten Fällen wesentlich das Resultat „skrofulöser Tätigkeit" sein, bei welcher begleitende Zeichen der Entzündung vorhanden sein oder fehlen können. Vorsichtiger äußern sich Barthez und Rilliet in ihrem „Handbuch der Kinderkrankheiten"[2]). Für sie ist die tuberkulös-entzündliche Natur der meisten Fälle von Hydrocephalus, wie sie vor ihnen besonders Rokitansky[3]) mit allem Nachdruck gegenüber Bennett betont hatte, sichergestellt; doch führen auch sie die oft weitgehenden Erweichungzustände in der Umgebung der Ventrikel auf Imbibition, keine entzündliche Veränderung der Ventrikelwandungen zurück.

Deutlich ausgesprochen fand ich die oben erwähnte Meinung Pierrets, daß eine Meningitis ohne Encephalitis nicht existiere (und nicht existieren könne!), zum ersten Male bei dem englischen Autor S. Wilks in seinen „Lectures on diseases of the nervous system"[4]). Hier heißt es mit klaren Worten: „.... An inflammation of the membrans of the brain alone, without involving the cerebral structures, is almost impossible," und an einer anderen Stelle: „Every case of meningitis is a meningo-cerebritis." Wenn wir uns freilich nach einer pathologisch-anatomischen Begründung dieser These umsehen, so lassen uns die Ausführungen W.s leider im Stich. Zwar wird gelegentlich gesagt, daß die wichtigsten klinischen Symptome einer Mitbeteiligung der Hirnsubstanz zugeschrieben werden müßten, und später, daß wir entzündliche Erscheinungen an der äußeren sowohl (Meningen) als an der „inneren Oberfläche" (im Ventrikelependym) finden und daher kein Zweifel an dem Ergriffensein der ganzen Hirnsubstanz bestehen könne. Mangels beweisender Tatsachen müssen wir uns aber mit der zuversichtlich geäußerten Hoffnung zufrieden geben: „.... The time will soon

[1]) Der hitzige Wasserkopf, seine Ursachen, Natur, Diagnose und Behandlung. Deutsch von Donat Lang. Mit anatomisch-pathologischen Zusätzen von Dr. Karl Rokitansky. Wien 1844.

[2]) Aus dem Französischen übertragen und mit Zusätzen versehen von Dr. med. E. R. Hagen. III. Teil. Leipzig 1856.

[3]) James R. Bennett, Der hitzige Wasserkopf etc., S. 104 ff.

[4]) The medical Times and Gazette, Jahrgang 1868.

come when we shall possess a more accurate knowledge of these different pathological conditions of the brain, so that we shall be able to give them their appropriate names and their corresponding symptoms."

Doch mit dieser Prophezeiung des britischen Klinikers haben wir schon ein wenig vorausgegriffen; inwieweit sie sich später zu erfüllen schien, als neue Methoden weitere Perspektiven eröffneten, werden wir weiter unten erfahren. Von großem Interesse muß es uns sein, zu erfahren, wie Rokitansky, dessen pathologisch-anatomische Anschauungen zu seiner Zeit die führenden waren, sich zu der Frage der Meningitis stellte. In der ersten Auflage seines „Handbuchs der pathologischen Anatomie"[1]) erwähnt dieser, daß bei Meningitis tuberculosa dort, wo der Prozeß sich am intensivsten zeige — besonders in den Sylvischen Spalten —, die Substanz der Gehirnwindungen der Sitz von „roter und gelber Erweichung" sei. In der 3. Auflage desselben Werkes (1856) aber wird diese Angabe dahin präzisiert, daß es sich um kleine Hämorrhagien handle; neben diesen finde man die oberste Rindenschicht ödematös aufgelockert, auffallend bleich, von Eiterzellen durchsetzt. Nichts von diffuseren enzephalitischen Veränderungen, nichts von der Anschauung, daß jede Meningitis als „Meningo-Encephalitis" zu bezeichnen sei!

Auch den anderen Autoren der Zeit steht diese Ansicht fern; so wird z. B. von Hasse, der in Virchows Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie[2]) die Nervenkrankheiten bearbeitete, nur über Rokitanskys Angaben referiert. Wichtig erscheint uns für den Standpunkt der 60er Jahre eine Arbeit von Klebs[3]) über die zu damaliger Zeit Kliniker und Pathologen in gleicher Weise beschäftigende Meningitis epidemica. In bezug auf die Beteiligung der Hirn- und Rückenmarksubstanz bei diesem Leiden unterscheidet er zwei Formen: eine („oft sehr ausgedehnte") Erweichung und eine „wirkliche eitrige Encephalitis". Das Vorkommen der ersteren sei längst bekannt. Mit Unrecht habe Rollet[4]) darauf die Unterscheidung zweier Arten von Meningitis epidemica zu begründen versucht: die einfache und die mit Beteiligung des Gehirns einhergehende, als „encéphalo-méningite" zu bezeichnende Form. Die Mehrzahl der Beobachter habe sich gegen eine solche Trennung ausgesprochen,

---

[1]) II. Band, 1842.

[2]) IV. Band, 1. Abteilung, 1856.

[3]) Zur Pathologie der epidemischen Meningitis. Virchows Archiv, Band 34. 1865.

[4]) De la Méningite etc. Paris 1844 — zitiert nach Klebs.

und in der Tat sprächen die pathologisch-anatomischen Befunde durchaus nicht dafür. Zwar sei eine Weichheit des Gehirns und Rückenmarks nicht selten, diese müsse aber auf eine ödematöse Durchtränkung der Hirn- und Rückenmarksubstanz zurückgeführt werden, da eine Zellenvermehrung und Kernteilung nirgends statthabe. Die Achsenzylinder seien gut ausgebildet, nur die Markscheide oft varikös gestaltet. In der grauen Substanz und an den Ganglienzellen hat Klebs keine besonderen Veränderungen nachweisen können. Zusammenfassend führt er aus: Man dürfe die gefundenen (ödematösen) Veränderungen wohl als intravital entstanden ansehen, auch seien sie klinisch gewiß von Bedeutung und insofern die Unterscheidung Rollets gewissermaßen gerechtfertigt; von entzündlichen Veränderungen der Gehirnsubstanz aber könne nicht die Rede sein. Vielmehr müsse man eine eigentliche disseminierte Encephalitis, in der Form multipler zerebraler Eiterherde, für eine der selteneren Komplikationen des die Meningitis epidemica veranlassenden Prozesses erklären.

In ähnlicher Weise äußern sich einige Jahre später die russischen Autoren Rudnew und Burzew[1]). Diese fanden bei epidemischer Meningitis dort, wo die Infiltration in der Pia gering war, die Gehirnsubstanz intakt; nur an Stellen, wo erhebliche Eitermengen sich angesammelt hatten, zeigten sich die Gefäße und das Gewebe der Glia verändert. Als solche Veränderungen werden „Granulationswucherungen“ in der Gefäßadventitia und Proliferation der zelligen Gliaelemente angegeben. Von letzteren heißt es: „Dieselben sind schon im normalen Zustande reichlich genug; bei der Meningitis aber nahm die Zahl der Neurogliakörperchen, die bald wie wahre rundliche Zellen, bald wie Kerne, mit einem nicht scharf abgesetzten Protoplasma umgeben, aussehen, so massenhaft zu, daß sie voneinander nur durch ganz schmale Strecken von grauer Masse getrennt erschienen. Dabei sah man die Teilungs- und Vermehrungserscheinungen sehr deutlich, indem man die kleinen rundlichen Zellen öfters in Gruppen von 2, 3 und 4 zusammen liegen sah.“ Diese nach den Autoren als „interstitiell“ zu bezeichnenden Erscheinungen fanden sich in diffuser Verbreitung. An den Nervenzellen waren keine Veränderungen nachweisbar. Auch das Rückenmark zeigte sich in acht Fällen unverändert; nur zwei Präparate wiesen an der hinteren Seite des Conus medullaris „zertrümmerte

---

[1]) Über die Epidemie von Meningitis cerebrospinalis in Rußland. Virchows Archiv, Band 41. 1867.

Nervenfasern" auf. Von myelitischen Erscheinungen war nichts zu finden.

In ähnlicher Weise für die Meningo-Encephalitis (resp. Meningo-Myelitis) negativ äußert sich Liouville[1]) in seiner Arbeit über die Meningitis tuberculosa. Neben den eigentlichen meningealen Veränderungen gibt er an: „les méninges qui pénètrent dans les sillons" . . . . zeigten: „rougeur intense, épaississement général des parties infiltrées, vaisseaux injectés et augmentés de volume"; gelegentlich ließen sich auch an den tieferen meningealen (septalen) Gefäßen „de véritables granulations tuberculeux" auffinden.

Auch F. Schultze[2]) weiß in seinem ersten größeren Aufsatz über tuberkulöse Meningitis, welcher in Deutschland für die Erkenntnis dieser Krankheit als einer (fast) stets zerebrospinalen Affektion Bahn brach, nur von einer beträchtlichen Quellung der Achsenzylinder und von Zellwucherungen in der Neuroglia der peripheren Abschnitte zu berichten. Zwar wird von ihm bei Diskussion der Frage, ob es sich bei der Achsenzylinderschwellung um postmortale Veränderungen handeln könne, die Meinung geäußert: „Offenbar würden bei längerer Lebensdauer des betreffenden Kranken völlige Erweichungsherde an solchen Stellen zustande gekommen sein." Daß diese möglichen Veränderungen aber als eine konstante „myelitische" Beigabe der Meningitis betrachtet werden könnten, deutet Schultze mit keinem Worte an.

Bei Rindfleisch[3]) findet sich betreffs der gewöhnlichen eiterigen und der epidemischen Meningitis nichts Wesentliches über die Beteiligung des zentralen Nervensystems selber; von der Meningitis tuberculosa aber heißt es: „Eine besondere Eigentümlichkeit der tuberkulösen Meningitis finden wir in der Beteiligung der Gehirnrinde. Diese wird einesteils vermittelt durch Tuberkeleruptionen in allen jenen Gefäßen, welche ‚nackt' von der Pia mater aus in die Gehirnrinde eindringen, andererseits gibt es einen kontinuierlichen Übergang von der entzündlichen Infiltration der Pia mater auf die Oberfläche, welche sie bedeckt. Die äußerste weiße oder zellenarme Schicht der grauen Rinde ist mit eingedrungenen (?)[4]) Zellen stellenweise aufs dichteste infiltriert. . . Viel wichtiger sind jedenfalls die tuberkulösen Entartungen der Vasa propria des

[1]) Contribution à l'étude anatomo-pathologique de la méningite cérébro-spinale tuberculeuse. Archives de physiol. norm. et path., Band III. 1870.

[2]) Leptomeningitis acuta tuberculosa cerebro-spinalis (vulgo Meningitis basilaris) Virchows Archiv, Band 68. 1876.

[3]) Lehrbuch der pathol. Gewebelehre.

[4]) Dieses Fragezeichen ist von Rindfleisch.

Gehirns. Dieselben dringen bis an die Grenze des Centrums Vieusseuii vor und führen nicht bloß durch die Auftreibung der Gefäße, sondern vornehmlich durch die zahlreichen Blutungen, welche sie verursachen, zu mechanischer Beeinträchtigung und Zerstörung der Gehirnrinde."

Nach entzündlichen Erscheinungen im Cerebrum suchen wir also auch bei Rindfleisch umsonst, abgesehen von Gefäßtuberkeln und dem kontinuierlichen Übergang der pialen Infiltration auf die äußerste Rindenoberfläche, welche — wie wir später sehen werden — tatsächlich gelegentlich vorkommt.

Ähnlich äußert sich Birch-Hirschfeld[1]) in seinem Lehrbuche; er erwähnt Hyperämie und Infiltration der Rindengefäße sowie gelegentliche kapillare Hämorrhagien bei allen drei Formen der Meningitis, bezeichnet allerdings die äußerste Kortikalschicht als „dicht von Rundzellen infiltriert".

Stark abweichend von den bisherigen Meinungen verhält sich Huguenin[2]). Als Erscheinungen in der Rinde bei tuberkulöser Meningitis bezeichnet er einerseits die Entwicklung zerebraler Tuberkel, anderseits „die Auswanderung der Blutelemente in der Rinde als Ausdruck der entzündlichen Störung". Ein solche Auswanderung finde bis in die weiße Substanz der Hemisphären hinein statt. „Allenthalben farblose Blutkörper in den Gefäßwänden, der perivaskuläre Lymphraum mit ihnen ausgefüllt, im unmittelbar angrenzenden Gliagewebe dichtgedrängte Massen letzterer, weiter nach außen dieselben an Zahl und Dichtigkeit schnell abnehmend, so daß an dem Wege, den die Zellen von der Gefäßwand in das Gehirn hinein beschrieben haben, kein Zweifel mehr bleiben kann." Durch diese diffusen intrazerebralen Veränderungen, die man wohl (nach obiger Beschreibung) als „enzephalitische" zu bezeichnen berechtigt ist, erklärt sich Huguenin auch, daß es an Stellen ausgedehnterer Hämorrhagien zu bedeutenden herdartigen „roten Erweichungen" kommt, welche „in der Tat als wahre tuberkulöse Encephalitis" aufzufassen seien.

Von Anfang der 80er Jahre an vermissen wir bei kaum einem der über Meningitis arbeitenden Autoren die von Huguenin so lebhaft geschilderten „entzündlichen" Veränderungen des Zentralnervensystems. So beschreibt im Jahre 1880 Williams[3]) einen

1) Lehrbuch der pathol. Anatomie.

2) In Ziemssens Handbuch der speziellen Pathologie u. Therapie, Bd. XI, 1. Hälfte. 1876 (1. Auflage).

3) Das Verhalten des Rückenmarks und seiner Häute bei tuberkulöser und eiteriger Basilarmeningitis. Deutsch. Archiv für klin. Mediz., Bd. 25. 1880.

Fall von eiteriger Meningitis, bei dem es zu Ödem, Quellung und Rundzellendurchsetzung der Neuroglia in der Rückenmarksubstanz gekommen war. Außerdem werden im Mark an verschiedenen Stellen kleine Hämorrhagien, an der Peripherie Zellinfiltration und teilweise größere, zirkumskripte Anhäufungen von Rundzellen beschrieben. Als Resultat der Untersuchung wird mitgeteilt: „.... Eine nicht unbeträchtliche Myelitis hat sich zu der Meningitis spinalis noch hinzugesellt." In zwei anderen Fällen von tuberkulöser resp. eiteriger Zerebrospinalmeningitis fanden sich dieselben Veränderungen des Rückenmarkes, nur in geringerem Grade.

Im gleichen Jahre und am selben Orte veröffentlicht F. Schultze[1]) neue Untersuchungsergebnisse bei zwei Fällen von tuberkulöser Meningitis, gibt als interessantesten Befund neben Gefäßinfiltration, Achsenzylinderquellung, Anschwellung der Glia etc. die reichliche Anwesenheit von „Eiterkörperchen in den peripheren Abschnitten der Rückenmarksubstanz" an, welche er mit dem Namen der „Perimyelitis" belegt. Auch Ziegler[2]) äußert sich in seinem Lehrbuch, nachdem er über die verschiedenen Veränderungen des zentralen Nervensystems bei eiteriger Meningitis gesprochen hat, zusammenfassend dahin: „... Bei jeder eiterigen Meningitis erleidet die angrenzende nervöse Substanz mehr oder minder ausgeprägte Veränderungen, und man kann mit Rücksicht darauf diesen Prozeß sehr wohl als eine Meningo-Encephalitis und Meningo-Myelitis bezeichnen." Von der tuberkulösen Form sagt derselbe Autor: „Neben der Knötcheneruption treten meist diffus ausgebreitete entzündliche Exsudationen auf, welche einenteils eiterig-serösen, teils eiterig-fibrinösen Charakter tragen können und sich sowohl in den Maschen des meningealen Gewebes als auch in der nervösen Substanz selbst sowie in den Hirnventrikeln ansammeln. Es kann danach der Prozeß auch als tuberkulöse Meningo-Encephalitis und Meningo-Myelitis bezeichnet werden."

Sehr ausführliche und wertvolle Mitteilungen über die Klinik und Pathologie der Meningitis tuberculosa der Erwachsenen bietet uns die Dissertation von A. Chantemesse[3]) aus dem Jahre 1884. Chantemesse gibt als erster eine genauere histopathologische

---

[1]) Zur Symptomatologie und pathologischen Anatomie der tuberkulösen und entzündlichen Erkrankungen und der Tuberkel des zerebrospinalen Nervensystems.

[2]) Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie. 10. Auflage (1902).

[3]) Étude sur la méningite tuberculeuse de l'adulte — les formes anormales en particulier. Thèse de Paris, 1884.

Darstellung der „Méningite en plaques“ der Franzosen. Vor allem schildert er an den Stellen, wo der Entzündungsherd sich in die Tiefe der weißen Hirnsubstanz einsenkt, an der Grenze zwischen entzündlichem und weniger verändertem Gewebe auffallende Veränderungen der „Neuroglia“[1]), bezeichnet ihre Zellen als „gonflées, parfaitement arrondées, pressées les unes contre les autres sans se confondre. Toutes n'ont pas le même volume, le même aspect, la même constitution. A côté de cellules dont les dimensions n'ont pas dépassé le normale, qui ne contiennent qu'un noyau, il en est d'autres beaucoup plus volumineuses, munies d'un protoplasma granuleux dans lequel on distingue 2 ou même 3 noyaux. Beaucoup de ces cellules tuméfiées ont un protoplasma uniformément réparti, mais beaucoup d'autres renferment dans leur cavité une vacuole plus ou moins grande paraissant naître près du noyau auquel elle fournit soit une couronne claire, soit une excavation protoplasmatique latérale.“

Dieser „Vakuolisation“ der Zellen wird eine große Bedeutung „dans le rammollissement inflammatoire des centres nerveux par encéphalite subaiguë“ zugeschrieben: sie soll zur Verdrängung des Kerns aus dem Protoplasma und zum schließlichen Zelltode führen. Die Ganglienzellen werden an dem Orte der „Gliavakuolisation“ als geschwollen, die Achsenzylinder als sehr weithin sichtbar, stellenweise gequollen (renflé) und deutlich „moniliform“ bezeichnet. Die Rinde bietet im allgemeinen die gleichen Veränderungen dar wie das Mark. Von den großen Pyramidenzellen heißt es: „.... Elles sont boursouflées (etwa: „gebläht“) et ne laissent voir ni noyau ni nucléole.“

Als eine Veränderung, welche Chantemesse für eine der „Meningo-Encephalitis tuberculosa“ eigentümliche halten möchte, wird der bekannte „état criblé“ in der Rinde beschrieben: „... une multitude de petites lacunes qui ne se colorent pas comme le tissu environnant. A un fort grossissement, on reconnaît que ces lacunes contiennent pour la plupart un petit capillaire parfaitement vide à leur centre. Le capillaire est intacte et montre sa paroi normale.“ Dieser Zustand des Gewebes wird — mit Reserve — auf die Obliteration meningealer Gefäße bezogen.

In einer Zusammenfassung wird der ganze Prozeß als „encéphalite subaiguë“ bezeichnet und auseinandergesetzt, daß es sich um wirkliche entzündliche, nicht etwa nekrobiotische Erscheinungen (mit Ausnahme der kleinen Herde von „état criblé“) dabei handelt.

[1]) Vergleiche Seite 340.

Mit der Arbeit Chantemesses können sich die unsere Frage berührenden Veröffentlichungen der nächsten Jahre, soweit sie mir zu Gesichte gekommen sind, nicht vergleichen. Raymond[1]) gibt eine Einteilung der „leptomyélites tuberculeuses", unterscheidet die chronischen Formen, bei denen es zur Ausbildung von einem oder mehreren Tuberkeln im Rückenmark kommt, von den akuten, trennt die letzteren wieder in „les myélites diffuses nodulaires" und „les myélites diffuses infiltrées". Von diesen beiden letzteren heißt es, sie kämen fast immer zusammen vor und würden begleitet von meningealen Veränderungen sowie von einer „leptomyélite corticale et généralisée". Ihre Erscheinungen gelten als verschieden; gemeinsam sei ihnen der Mangel sekundärer Degenerationen.

In der deutschen Literatur findet sich ein ausführlich histopathologisch beschriebener Fall eines Solitärtuberkels an der Basis des rechten Stirnhirnes von Hüttenbrenner[2]), bei dem in der Hirnrinde „weitverbreitete Wanderelemente" in den perivaskulären und perizellulären Räumen, auch in den Ganglienzellen, sowie Kernteilungen[3]) in den letzteren angegeben werden. Als etwas Besonderes wird in der Umgebung des Tuberkels das Vorkommen massenhafter Lücken, ohne jeden Inhalt, eingehend erörtert und als hämorrhagischen Ursprungs gedeutet. Wo der Inhalt geblieben ist, weiß Verfasser nicht anzugeben, wundert sich auch, daß diese „zystische Erkrankung", die doch offenbar viel älter sei als der tuberkulöse Prozeß, klinisch gar keine Symptome hervorgerufen habe. Immerhin glaubt er annehmen zu dürfen, daß die Zysten — die er als etwas für Meningitis tuberculosa Spezifisches ansieht — resp. die zu ihr führende ältere Erkrankung des Gehirns die vor der Ausbreitung einer tuberkulösen Meningitis zu beobachtenden Erscheinungen der Abmagerung, Unlust, veränderten Gemütsstimmung etc. veranlaßt haben könnten (!).

Auch der in der Literatur viel zitierte Aufsatz Hoches[4]) bringt uns nicht viel Neues. Außer eigentümlichen Herden im

---

[1]) Les différentes formes de leptomyélites tuberculeuses. Revue de médecine, 1886.

[2]) Über einige Veränderungen der Gehirnrinde bei der tuberkulösen Entzündung der Pia mater. Zeitschrift für Heilkunde, Band 8. 1887.

[3]) Dasselbe will auch Popoff, welcher meines Wissens als erster diese auch heutzutage noch hie und da in der Literatur auftauchende Erscheinung beschrieben hat, bei akuter Miliartuberkulose gesehen haben. (Vergl.: Virchows Archiv, Band 87. 1882.)

[4]) Zur Lehre von der Tuberkulose des Zentralnervensytems. Westphals Archiv, XIX, 1. 1888.

Rückenmark, welche keinerlei entzündliche Erscheinungen aufweisen und als vielleicht durch Quellung entstanden gedeutet werden, heißt es, daß die Randzone Hyperämie, Exsudation, Auswanderung weißer Blutkörperchen und Zerfall von Nervenfasern gezeigt habe: — so bestehe also der Name einer „peripheren Myelitis" durchaus zu Recht.

Einen Fall, in dem neben adventitiellen Gefäßinfiltrationen, einzelnen Blutungen und reichlichen Tuberkeln umschriebene nekrotische Herde mit Zeichen der Degeneration und zahlreichen „Körnchenzellen" gefunden wurden, beschreibt Gunsser[1]). Die Degenerationsherde werden als multiple Erweichungen, bedingt durch Gefäßverschluß auf der Grundlage einer „Arteriitis tuberculosa", der Fall selber als „tuberkulöse Myelitis mit disseminierten Tuberkeln, Zirkulationsstörungen, einfachen Degenerationen etc." bezeichnet.

Kurz erwähnt werden mag eine Notiz bei dem englischen Chirurgen Macewen[2]), welche in ihrer bestimmten und doch ganz aprioristischen Form an die oben zitierten Äußerungen seines Landsmannes Wilks ein wenig erinnert. Es heißt da: „The intimate relations of the pia mater and brain, and the manner in which the bloodvessels dip into the cerebral substance, carrying along with them their investment of the pia mater, show that it is impossible to have lepto-meningitis without a degree of encephalitis."

Auch bei Hascovec[3]), welcher einen Fall der Raymondschen „tuberculose nodulaire et infiltrée" des Rückenmarks beschreibt, finden wir nichts Neues: Gliawucherung, kleine Hämorrhagien und — „la surface entière de la moelle est riche en leucocytes et en noyaux".

In einem zusammenfassenden Referat von Schmaus und Sacki[4]) über „tuberkulöse Myelo-Meningitis" heißt es: „Die Beteiligung der Rückenmarksubstanz besteht teils in Quellungszuständen, teils im Auftreten von Infiltrationen, welche sich vom Rande der Medulla her mehr oder weniger in seine Substanz hinein verbreiten, besonders oft den Septen und einstrahlenden Gefäßen folgen, teils

---

[1]) Beitrag zur Kenntnis der Rückenmarkstuberkulose. Inaug.-Diss. Tübingen 1890.

[2]) Pyogenic infective diseases of the brain and spinal cord. Glasgow 1893.

[3]) Contribution à l'étude de la tuberculose de la moelle épinière. Arch. de neurol., Bd. 30. 1895.

[4]) In Lubarsch-Ostertags „Ergebnissen", Jahrgang V. 1898.

in Erweichungsherden, welche auf Ischämie durch Gefäßverschluß zurückgeführt werden, teils endlich in Ausbildung echter Tuberkel innerhalb der Rückenmarksubstanz."

Auch in den nächsten Jahren kommt man darüber nicht hinaus. Dreher[1]) beschreibt noch ein paar Fälle „mäßiger zelliger Infiltration in peripheren Abschnitten" des Rückenmarks bei tuberkulöser und purulenter Meningitis. F. Schultze[2]) gibt eine (uns recht lehrreiche) Zusammenfassung der von ihm und seinen Schülern sowie anderen Forschern gemachten Befunde bei Meningitis.

Hier heißt es z. B. bezüglich der Meningitis tuberculosa, nachdem über die Infiltration in der Pia und den Nervenwurzeln, über „die Fortsetzung der Zellinfiltration" in die Rindensubstanz, die dem Ependym angrenzenden Bezirke sowie die peripheren Abschnitte des Rückenmarks, über das gelegentliche Auftreten von Gefäßtuberkeln sowie endlich über die gefundenen Veränderungen der Ganglienzellen, Nervenfasern und des Ependyms berichtet ist: „Es ergibt sich also, daß bei der tuberkulösen Zerebrospinalmeningitis ebenso wie bei der eiterigen außer dem entzündlichen Ödem und der Vermehrung der Zerebrospinalflüssigkeit sowohl enzephalitische und myelitische als auch neuritische Veränderungen an den Gehirnnerven und den Rückenmarksnervenwurzeln mit großer Regelmäßigkeit vorhanden sind . . . . " Und später, bei Besprechung der Differentialdiagnose gegen die akute Encephalitis: „ . . . Was zuerst die eiterige Encephalitis betrifft, so wird natürlich von derjenigen Form hier abgesehen, welche, wie wir sahen, eo ipso die eiterige Meningitis begleitet, in der Form einer eiterigen, besonders die Rindenpartien betreffenden Infiltration und Perivasculitis."

Einen interessanten Fall von Meningo-Myelitis tuberculosa beschreibt Hensen[3]), auf den wir später kurz zurückkommen werden. In Frankreich gibt Dupré[4]) in seinem großangelegten Werk über die „Psychopathies organiques" eine eingehende klinische Beschreibung der „Méningo-Encéphalites diffuses aiguës et tuberculeuses".

Endlich ist aus der jüngsten Zeit über einige französische Arbeiten zu berichten, in welchen die Beteiligung der Substanz des

---

[1]) Untersuchung einiger Fälle von tuberkulöser und eines Falles von eiteriger Meningitis unter besonderer Berücksichtigung des Ventrikelependyms, der Hirnnerven und des Rückenmarks. Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde, XV, 1 u. 2. 1899.

[2]) In Nothnagels Spez. Pathol. u. Therapie, IX, 3. 1901.

[3]) Über „Meningo-Myelitis tuberculosa". Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde, Band 21. 1902.

[4]) In Gilbert Ballets „Traité de pathologie mentale".

zentralen Nervensystems bei Meningitiden mit Hilfe der modernen Anilinfarben (Thionin, Toluidinblau etc.) untersucht wurde, — eine Methode, welche bei uns und im Auslande meist fälschlich als „Nißlsche“ bezeichnet wird, während doch z. B. schon Herzog Karl Theodor in Bayern Anno 1877 sich ihrer bediente[1]). Durch diese Untersuchungen schien endlich, wie wir sehen werden, die Prophezeiung des alten Wilks aufs schönste in Erfüllung gegangen zu sein.

Soweit mir bekannt, waren Faure und Laignel-Lavastine[2]) die ersten, welche feinere Veränderungen in der Gehirnsubstanz bei einer größeren Anzahl von Meningitiden mitteilten. In der Einleitung zu ihrem Referat beziehen sie sich — fast mit den gleichen Ausdrücken wie Pierret in seinem eingangs erwähnten Vortrag, auf dessen Bedeutung sie auch gelegentlich aufmerksam machen, — darauf, daß bei den bekannten innigen Beziehungen zwischen Pia mater und Hirnsubstanz („les espaces périvasculaires — péricellulaires — internévrogliques“!) eine Erkrankung der ersteren ohne Beteiligung der Hirnrinde nicht eigentlich denkbar sei; aber die weit mehr ins Auge springenden Veränderungen der Hirnhäute hätten diesen bei den Autoren den ersten Platz in der pathologischen Beurteilung der vorliegenden Prozesse verschafft und den Namen der „Meningitiden“ verursacht. Sie unterscheiden von pathologisch-anatomischen Gesichtspunkten aus in ihrem Material von 17 Fällen drei Gruppen:

1. „Les méninges, les vaisseaux, les cellules corticales sont grossièrement et entièrement alterés; . . . . le diagnostic doit être: méningo-encéphalite aiguë purulente.“ Zu dieser Gruppe gehören zwei Fälle von Meningitis tuberculosa; der erste betrifft einen 26jährigen Weinreisenden, bei dem sich eine offenbar sehr beträchtliche Eiteransammlung über der Konvexität, besonders der linken Hemisphäre, bei mikroskopischer Untersuchung der Rinde „Infiltration de cellules rondes. Perivascularite. Vaisseaux dilatés. Artérite aiguë. Cellules pyramidales toutes altérées: globuleuses, chroma-

---

1) „Untersuchungen über die Anhäufung weißer Blutkörper in der Gehirnrinde.“ Virchows Archiv, Band 69.

2) „Ecorce cérébrale dans 17 cas de méningite.“ Congrès de méd. alién. et neurol. de Grenoble, 1902. — Ein Abdruck des Referats wurde mir durch die Freundlichkeit des Herrn Dr. Laignel-Lavastine zuteil; hierfür sowie für seinen Rat bezüglich der sonstigen für meine Arbeit in Frage kommenden neuesten französischen Literatur spreche ich ihm an dieser Stelle nochmals meinen herzlichsten Dank aus.



tolyse, karyolyse" nachweisen ließ; bei dem zweiten handelt es sich um ein Kind von 9 Monaten, dessen Hirnrinde durchaus analoge Erscheinungen darbot („Infiltration intense et diffuse de cellules rondes. Périvascularite. Capillarite intense. Vaisseaux très dilatés. Cellules pyramidales: les grandes en chromatolyse et karyolyse; les moyennes, à grains poussiéreux, à noyau coloré; les petites, à protoplasma normal, à noyau coloré").

2. „Les altérations méningées sont analogues à celles du premier groupe, mais beaucoup plus légères. Tantôt . . . les méninges sont normales par places, l'écorce ne présente pas d'infiltration et les cellules sont nettement altérées; tantôt la méninge est altérée d'une manière grossière, alors que les vaisseaux, les cellules et les autres éléments de l'écorce sont à peu près normaux." In dieser Gruppe werden 4 Fälle von tuberkulöser, 1 von syphilitischer, 2 von Pneumokokkenmeningitis und je 1 von Meningitis, bedingt durch den Eberthschen Bazillus und „l'entérococque de Thiercelin", beschrieben. Als bemerkenswert wird erwähnt, daß die verschiedenen Ursachen so ähnliche Veränderungen in der Gehirnrinde hervorrufen, und daß eine klare Beziehung zwischen meningealen Erscheinungen während des Lebens und nachweisbaren Veränderungen der Hirnhäute einer-, den Erkrankungen der Nervenzellen anderseits sich nicht immer nachweisen lasse.

3. „Les lésions méningo-corticales sont très légères et, dans plusieurs cas, les cellules cérébrales sont normales" — hierhin gehören 5 Fälle von Meningitis tuberculosa, ein Fall von „Typhoide avec méningisme".

Resümierend wird angegeben, daß offenbar die kortikalen Erscheinungen um so bedeutender wären, je länger die Krankheit gedauert habe; einige Befunde sprächen freilich auch wieder gegen eine solche Meinung. Eine große Bedeutung scheint den Autoren „la réaction individuelle du malade au face de la cause pathogène" zu besitzen, auf die bekanntlich auch Dupré in seinem erwähnten Werke einen besonderen Nachdruck legt. Die klinischen Symptome der Meningitiden werden — mit Ausnahme etwa der Sensibilitätsstörungen — als von den Rindenläsionen verursacht betrachtet. Bezüglich dieser heißt es, man könne noch keine allgemeine Regel über sie aufstellen: „Parfois limitées au pourtour des foyers purulents méningés, parfois disséminées dans un cerveau dont l'écorce et les méninges sont à peu près normales, elles présentent le type de chromatolyse centrale avec migration periférique du noyau et forme globuleuse de la cellule;" als besonders charakteristisch

für die „encéphalite aiguë“ wird angegeben: „Les cellules ont conservé leur forme, mais elles sont moins nettes, moins colorées; les prolongements ont presque complètement disparu; les grains chromatophiles n'existent plus, et la cellule paraît remplie d'une poudre colorée. Sur ses bords elle présente des échancrures („Einkerbungen“), des effacements; le noyau a complètement disparu, et seul le nucléole persiste, généralement, à sa place et peut être un peu gonflé.“

Schon im folgenden Jahre erschien eine größere Arbeit über denselben Gegenstand von P. Thomas[1]), einem Schüler Pierrets. In dieser wird einleitend ein kurzer Bericht über die Meningo-Encephalitis-Literatur gegeben; mit Bezug auf die Rede Pierrets wird auseinandergesetzt, daß eine Meningitis ohne entzündliche Beteiligung der Substanz des Zentralnervensytems, im speziellen der Gehirnrinde, gar nicht denkbar sei, und wir erhalten dann — mit starker Vernachlässigung der meningealen Veränderungen — Mitteilung über die kortikalen Befunde in 7 Fällen von Meningitis (darunter 5 tuberkulöse Meningitiden). Neben Gefäßinfiltration und Gliawucherung fand sich „Migration lymphatique“[2]), „Infiltration péri- et intracellulaire très abondante“ an den Nervenzellen, und von diesen selber, denen eine ganz besondere Aufmerksamkeit geschenkt wird, heißt es, sie befänden sich teilweise im Zustande der „Chromatolyse“, teilweise hätten sie den Farbstoff überhaupt nicht angenommen. Andere haben ihre Pyramidengestalt verloren und „se présentent en forme de larmes“ (auch einige Abbildungen solcher Tränenzellen werden gegeben). Die Kerne sind stark gefärbt oder auch kaum mehr sichtbar, die Kernkörperchen weniger deutlich als im normalen Zustande. Zu beachten ist, daß für diese Nervenzellen-Untersuchungen vor allem solche Stücke des zu untersuchenden Hirnes gewählt wurden, welche geringe Erscheinungen von seiten der Meningen darboten.

In einer kritischen Betrachtung der Befunde heißt es, man könne — mit Vernachlässigung des einen Falles einer sehr langsam verlaufenden tuberkulösen Meningitis bei einer hereditär schwer belasteten Patientin, welche besonders starke Verheerungen unter den „éléments nobles“ zeigte — aus den anderen 6 mit größter Sicherheit schließen „à la prééminence et à la préexistence de la lésion corticale dans les maladies dites méningites infectieuses“. Als

[1]) S. S. 253, Anmerkung 2!

[2]) An einer anderen Stelle des Buches wird dasselbe Phänomen als „Infiltration leucocytaire“ bezeichnet.

höchstwahrscheinlich zuerst ergriffenes Element wird „la pyramidale de la IIme couche" bezeichnet; die großen Pyramidenzellen erschienen resistenter.

Ferner: „L'altération morphologique (der Nervenzellen) paraît très nettement liée à la durée de la maladie: ... Quant à l'envahissement leucocytaire, il est, au contraire, plus intense au début, et il semble diminuer avec la durée de la maladie et la vitalité de la cellule." Endlich: „... La couche moléculaire est toujours très atteinte dans les cas de méningite intense. Il y a infiltration abondante de leucocytes; en certains points on ne peut distinguer la méninge du cortex, toute la substance étant noyée sous une inondation de ces éléments."

Der ganze Gang der Läsion erscheint unserem Autor folgender: „Au premier stade, les toxines (ou les microbes) en passant des capillaires dans le tissu cérébral, agissent peut-être sur les éléments des capillaires; mais dissoutes dans les humeurs intracérébrales, elles ne peuvent pas ne pas agir d'abord sur les cellules nerveuses, et y produire des perturbations fonctionnelles et histologiques. Les cellules réagissent suivant un certain mode, ici suivant le syndrome dit ‚méningitique'; .... au deuxième stade, quand l'intoxication est plus virulente et de courte durée, la série des altérations cellulaires se produit, il y a infiltration leucocytaire, les diverses lésions vasculaires apparaissent" u. s. w. „Au troisième stade, de la gaine bondée sort l'éruption leucocytaire, qui soulève la méninge, et proche en proche l'inflammation se propage dans les endothéliums et le tissu conjonctif."

So weit Thomas! — Es dürften dies etwas weitgehende Schlüsse sein auf Grund von 7 Fällen, von denen in 6 nur je ein Stückchen in Formol gehärteter, eingebetteter Hirnrinde untersucht worden ist!

Weit interessanter als die soeben besprochenen Arbeiten ist das im gleichen Jahre erschienene Buch Armand-Delilles [1]), mit welchem wir im nächsten Kapitel uns des ausführlicheren zu beschäftigen haben. Er berichtet, als Anhang zu seinen experimentellen Arbeiten, am Schlusse seines Werks über 14 Fälle von Meningitis tuberculosa beim Menschen, von denen 2 primäre Tuberkel des Rückenmarks resp. Gehirns aufwiesen. Die histologischen Veränderungen sind in Kürze etwa folgende: Neben Tuberkeleruptionen und diffuser Infiltration findet sich in den Meningen Dilatation der Gefäße,

---

[1]) Rôle des poisons du bacille de Koch dans la méningite tuberculeuse et la tuberculose des centres nerveux. Paris 1903.



Proliferation des Gefäßendothels, auch in größeren Basisarterien; an manchen Stellen sind die Endothelzellen deutlich geschwollen. Die ganze Gefäßveränderung wird, in Verbindung mit einer mehr oder weniger entwickelten Infiltration der Wandung, gelegentlich als „die typische Läsion der Endarteritis tuberculosa“ bezeichnet. Die Venen sind im allgemeinen weit weniger betroffen als die Arterien. Gleiche Veränderungen wie in den Meningen des Gehirns lassen sich auch in den Rückenmarkshäuten nachweisen.

In der Rinde findet sich ein Zellmantel um die Gefäße. Die Kapillaren zeigen stellenweise Endothelschwellung. Einzelne oberflächliche Partien der Rinde enthalten „des éléments migratiles“, die als Lymphozyten und polynukleäre Leukozyten gedeutet werden. Von Veränderungen des gliösen Gewebes wird vor allen Dingen mitgeteilt, daß in den obersten Schichten der Rinde eine Vermehrung der „Spinnenzellen“ stattgefunden hat; auch Degenerationserscheinungen an der Glia werden erwähnt.

Die Nervenzellen bieten stellenweise unregelmäßige Konturen, auch Bilder der „Chromatolyse“, gelegentlich auch Erscheinungen der „Vacuolisation“ dar; seltener findet man sie gequollen oder auch in völliger „désintégration“.

In einem Falle werden verschiedene Herde molekulären Nervenzellen-Zerfalles beschrieben, welche als in Beziehung zu den durch ihre Zellenmäntel verengten Rindengefäßen stehend aufgefaßt werden. Im allgemeinen zeigen sich die Rindenveränderungen um so stärker, je erheblicher die angrenzenden pialen Bezirke betroffen sind. — Auch im Rückenmark findet sich hie und da eine schwere Veränderung der Nervenzellen. In einem Falle heißt es: „Dans leur protoplasma granulations fuchsinophiles qu'un examen superficiel pourrait laisser confondre avec des bacilles de Koch.“ In einer mehr subakut verlaufenen Erkrankung, die zur Entwicklung intramedullärer fibröser Tuberkel geführt hatte, wird eine fibröse Meningitis „avec hyperplasie conjonctive périvasculaire“ erwähnt. Bezüglich des Vorkommens von „Leukozyten“ oder „Lymphozyten“ in der Substanz des zentralen Nervensystems verhält sich Armand-Delille sehr reserviert in seinen Angaben über die Befunde beim Menschen, spricht nur von den erwähnten vereinzelten Stellen mit „migratilen Elementen“ in den oberflächlichsten Partien der Rinde.

Seine Stellung zur Frage der „Meningo-Encephalitis“ werden wir am Schlusse des nächsten Kapitels kennen lernen.

Über zwei vereinzelte Fälle von tuberkulöser Zerebrospinal-

meningitis berichteten Josué und Salomon[1]) in der Sitzung vom 30. August 1903 der „Société médicale des hôpitaux de Paris". Sie beschreiben im Parazentralläppchen mehrere frische, typische (bazillenhaltige) Tuberkel. Von verschiedenen Partien der Hirnsubstanz heißt es: „ . . . On voit très nettement que, dans les parties qui répondent aux granulations méningées, il y a dans les couches superficielles du cortex un afflux lymphocytaire particulièrement intense." In den Gefäßen der Rinde Infiltration, Endothelwucherung, Nervenzellen der Rinde zum Teil stark lädiert, in ihrer Nähe Zellen, welche in einem Atem als Lymphozyten, dann als Leukozyten bezeichnet werden. Auch in den tieferen Schichten findet man Veränderungen der Nervenzellen: „Chromatolyse", Pigmentanhäufung etc., nicht selten auch das Bild der „Neuronophagie". Die gleichen, doch weniger ausgesprochenen Veränderungen kamen im zweiten Fall zur Beobachtung. In der Kritik der Befunde wird ein Nachdruck darauf gelegt, daß die Nervenzellen-Veränderungen nicht den entzündlichen Erscheinungen an den Gefäßen parallel gehen.

Schließlich sind noch drei in diesem Jahre[2]) erschienene französische Arbeiten zu erwähnen, welche für unsere Frage in Betracht kommen. Es ist einmal die Mitteilung von pathologisch-anatomischen Veränderungen im Gehirn bei einer Anzahl von Bronchopneumonien, welche Laignel-Lavastine zusammen mit R. Voisin in den „Arch. de méd. expériment. et d'anat. pathol."[3]) veröffentlicht hat, — eine Arbeit, die etwa dieselben Resultate wie das vorhin zitierte Referat von Faure und Laignel-Lavastine bringt, und auf die wir an anderer Stelle kurz zurückzukommen gedenken. Ferner werden auch in dem schon einmal erwähnten ausführlichen Werke H. Carriers[4]) einzelne Mitteilungen über die bei tuberkulöser Meningitis (resp. „Meningo-Encephalitis"!) gefundenen Rindenveränderungen gemacht, welche ebenfalls in nichts Besonderem von

---

[1]) Ich verdanke einen Sonderabdruck dieses und eines zweiten Vortrages der gleichen Autoren über „Rhumatisme cérébral" dem liebenswürdigen Entgegenkommen des Herrn Dr. Josué, welchem ich an dieser Stelle meinen Dank ausspreche.

[2]) 1904.

[3]) Paris 1904, No. 2.

[4]) S. S. 253! Durch die Liebenswürdigkeit des Autors kam ich in den Besitz seines Werkes. Ich sage ihm auch an dieser Stelle meinen herzlichsten Dank, möchte ein Gefühl des Bedauerns nicht ganz verschweigen, daß ich mich — wie sich im folgenden zeigen wird — in einzelnen Punkten nicht vollkommen mit seinen Auffassungen einverstanden erklären kann.

den bisher erwähnten abweichen, weshalb auch auf sie hier nicht weiter eingegangen werden soll. Endlich ist auf eine neue Arbeit R. Voisins[1]) über die Meningen bei Pneumonie und Bronchopneumonie hinzuweisen, in der mit besonderem Nachdruck die auf die Nervenzellen wirkende toxische Schädigung, „avec ou sans inflammation méningée préliminaire", als für die klinischen Erscheinungen der „Meningitis" bedeutungsvoll hervorgehoben wird. Wir haben nach Voisin uns die auftretenden oder fehlenden Reaktionen von seiten des Gehirns ebenso wie die ausgesprochenen oder geringgradigen Symptome einer toxischen Nephritis zu denken: „De même que la lésion rénale au cours des infections peut passer inaperçue ou bien donner lieu à des accidents plus ou moins graves . . . . la latence ou la manifestation clinique des troubles de l'encéphale, relève de l'état des cellules pyramidales dont les altérations coexistent le plus souvent avec les altérations méningées, mais peuvent en être indépendantes."

Kapitel II.

Experimentelle Arbeiten über Meningitis tuberculosa.

Ehe wir an eine genauere Analyse und an den Versuch einer Deutung der im obigen mitgeteilten Befunde bei Meningitis tuberculosa gehen, dürfte es von nicht geringem Interesse sein, uns darüber zu orientieren, inwieweit bisher experimentell erzeugte tuberkulöse Meningitiden die Anschauungen der Autoren bestätigt haben. Solche Experimente wurden angestellt, soweit mir Mitteilungen darüber bekannt geworden sind, in Deutschland durch S. Kure im Laboratorium Nißls, in weit ausgedehnterem Maßstabe aber in Frankreich durch Martin[2]), Martin und Vandremer[3]), Péron[4]), Sicard[5]), Borrel[6]), Arloing[7])

---

[1]) Les méninges au cours des infections aiguës de l'appareil respiratoire (broncho-pneumonie et pneumonie), in der „Revue mensuelle des maladies de l'enfance", Mai 1904.

[2]) Méningite tuberculeuse expérimentale. Soc. de biol., 5. III. 1898, zitiert nach Armand-Delille.

[3]) Etudes sur la pathogénie de la Mén. tuberc. Soc. de biol., 19. XI. 1898, desgleichen.

[4]) Méningite tuberculeuse. Arch. gén. de méd., 1898. II, desgleichen.

[5]) Méningite tuberculeuse expérimentale. Presse méd., 1900, desgleichen.

[6]) Action de la tuberculine et de certains poisons bactériens sur le cobaye sain ou tuberculeux par inoculation sous-cutanée ou intracérébrale. Soc. de biol., 1901, desgleichen.

[7]) Mitgeteilt von H. Carrier l. c. S. 285 f.

und vor allem durch Armand-Delille in einer ganzen Reihe von Untersuchungen, über deren Resultate uns eine größere Arbeit Auskunft gibt [1]).

Über die im hiesigen Laboratorium angestellten Experimente läßt sich leider nicht viel sagen, da von Kure nur in einer japanischen Zeitschrift über sie berichtet worden ist, auch keine Präparate in Deutschland zurückgeblieben sind. Ich muß mich daher auf Angaben beschränken, welche mein verehrter Lehrer Herr Prof. Nißl mir aus dem Gedächtnis mitzuteilen die Güte hatte [2]). Die angewandte Technik war eine höchst primitive: Baumwollfäden, mit Tuberkelbazillen infiziert, wurden durch einen Schnitt in die Hirnrinde von Kaninchen gebracht. Die Reaktion der Gewebe ließ sich anfangs nicht von der bei irgendwelchen andern lokalen Schädigungen der Rinde (aseptischer Schnitt, eingeführtes Holundermarkblättchen, zirkumskripte Nekrose etc.) auftretenden unterscheiden, d. h.: es stellten sich zuerst Leukozyten in Masse ein, ihnen folgten Gitterzellen, deren Menge vielleicht etwas hinter der sonst gewohnten zurückblieb, und endlich zeigten die Gefäße eine ausgesprochene Proliferationstendenz. Des weiteren fand sich an der Infektionsstelle und in ihrer nächsten Umgebung Gliawucherung, daneben aber auch Degeneration und Schwund gliöser Elemente.

Dann aber kam es zur Entwicklung typischer Tuberkel, aus Fibroblasten und Gitterzellen bestehend; Plasmazellen fehlten in ihnen, zeigten sich erst in späteren Stadien am Rande des Knötchens, nachdem die Fibroblasten sich netzförmig geordnet hatten und zahlreiche typische Langhanssche Riesenzellen mit massenhaften randständigen Kernen und zentraler Nekrose in den Maschen aufgetreten waren. Von diffusen Glia- oder Nervenzellen-Veränderungen fand sich keine Spur, dagegen fielen in weiterer Entfernung von der Infektionsstelle schon frühzeitig (zwei Tage nach dem Eingriff) reichliche Plasmazellen auf, welche die Gefäße mantelförmig umhüllten. Die natürlich in beträchtlichem Maße vorhandene entzündliche Reaktion der Pia wurde bei diesen Versuchen einer genaueren Untersuchung nicht gewürdigt.

Sehr viel eingehenderem Studium hat Armand-Delille die Tuberkelbildung im zentralen Nervensystem und seinen Häuten unterzogen. Über die Technik der von diesem Autor angestellten

[1]) l. c. (vergleiche S. 268).

[2]) Vgl. auch Nißl: „Zur Histopathologie der paralytischen Rindenerkrankg.“ im 1. Band der histol. u. histopathologischen Arbeiten, 345 f.

ausgezeichneten Experimente, die in Deutschland noch nicht nach Verdienst bekannt geworden sein dürften, ist kurz folgendes zu sagen:

Die toxischen Wirkungen der Tuberkelbazillen lassen sich — nach den Untersuchungen Kochs und seiner Schüler (im engeren und weiteren Sinne!) in mehrere, einzeln zu untersuchende Komponenten zerlegen; diese zerfallen in zwei Gruppen: I. allgemein wirkende, „diffusible" Toxine, zu welchen die drei Tuberkulinarten Kochs und das von Borrel aus den gewaschenen und durch Xylolauszug in der Hitze ihrer Fettkörper möglichst beraubten Bakterienleibern dargestellte Tuberkulin gehören, sowie II. Giftstoffe mit mehr lokaler Wirkung. Während die Autoren vor ihm fast ausschließlich mit den ersteren gearbeitet hatten, experimentierte Armand-Delille hauptsächlich mit den Körpern der zweiten Gruppe, und zwar benutzte er die verschiedenen, durch Äther, Cloroform und Xylol gewonnenen Bazillenextrakte, deren Wirkungen in anderen Organen, speziell der Lunge, durch Auclair[1]) zuerst studiert worden waren. Die Experimente Armand-Delilles bezogen sich vornehmlich auf Hunde, und zwar wurden die Häute des Rückenmarks durch Lumbalpunktion, die zerebralen Meningen mittelst Injektionen in die Arachnoidealräume nahe der motorischen Region sowie durch die Membrana atlanto-occipitalis infiziert. Außerdem wurden intramedulläre Tuberkel durch Embolien nach der Methode Lamys[2]), intrazerebrale durch Injektion der verschiedenen Gifte hervorgerufen.

In Übereinstimmung mit den Untersuchungen Auclairs fand sich nun, daß sich durch das „Ethéro-bacilline" eine ausgesprochene verkäsende Tuberkulose, durch das „Chloroformo-bacilline" sklerosierende Knötchen hervorbringen ließen, während das „Xylol-bacilline", das einen Extrakt der gesamten Fettsubstanzen enthält, beide Wirkungen miteinander vereinigte. Aus den reichen, höchst interessanten Details scheinen mir folgende Angaben besonders erwähnenswert zu sein: Bei der Lumbalinjektion des Ätherextraktes fand sich nach 4—6 Wochen eine ausgebreitete neo-

---

[1]) Etude expérimentale sur les poisons du bacille tuberculeux-humain. Thèse de Paris, 1898; spätere Aufsätze in der Revue de la Tuberculose (VII. 1898) und dem Arch. de méd. expérim. (V. 1899, III. 1900), zitiert nach Armand-Delille.

[2]) Sur les lésions médulaires d'origine vasculaire, des embolies expérimentales employées à leur étude. Arch. de physiol., I. 1895, zitiert nach Armand-Delille.

formative Entzündung des dorsalen und lumbalen Markes mit sekundärer Kompression der Wurzeln.

Makroskopisch ließ sich eine diffuse Entzündung mit zahlreichen eingesprengten Knötchen nachweisen, welch letztere unter dem Mikroskop ein helles, diffus gefärbtes Zentrum mit vereinzelten Kernresten und eine aus massenhaften dunkelkernigen Zellen bestehende periphere Zone zeigten. Dieselben dunklen Kerne bildeten den Hauptbestandteil der diffusen Infiltration, lagerten sich auch zahlreich der Oberfläche des Markes sowie den Wurzeln an; sie werden als mononukleäre Leukozyten und als Lymphozyten gedeutet.

Die größeren Blutgefäße im entzündlichen Gewebe sind erhalten, doch ihre Tunica externa durchweg dicht mit Rundzellen durchsetzt, die ganze Gefäßwand stellenweise hyalin entartet; die kleineren Arterien und Venen sowie die Kapillaren „ont disparu".

Die zerebralen Meningen erweisen sich als unbeteiligt.

Ganz analoge Veränderungen finden sich bei intrakranieller Injektion; hervorgehoben mag werden, daß einige tiefer gelegene Knötchen in nähere Beziehung zur Rinde treten, sie ein wenig verdrängen, — aber: „dans aucun cas le tissu nerveux ne prend le moindre part à la constitution de ces nodules."

Die oberflächlichen Rindengefäße sind von einkernigen Elementen dicht umgeben, zeigen auch stellenweise leichte Bindegewebshyperplasien; diese Veränderungen bleiben aber beschränkt „aux vaisseaux naissants dans la plaque de ménigite".

Recht andersartig zeigt sich der Befund bei dem „poison sclérosant", dem „Chloroformo-bacilline".

Im allgemeinen ist es weniger aktiv als der Ätherextrakt. Die mikroskopischen Veränderungen in den Meningen fallen auf durch geringeren Zellreichtum. Den Tuberkeln mangelt die zentrale Verkäsung; dagegen finden sich in ihrem Zentrum neben Kerntrümmern von Rundzellen zahlreiche große epithelioide Elemente mit blassen Kernen; in der Mittelzone sind einzelne charakteristische Riesenzellen zu sehen, in der Peripherie ausgesprochene Bindegewebswucherung. Die Gefäße sind viel zahlreicher als bei den vorigen Experimenten. Ihre Wandungen — besonders der Arterien — sind hyperplastisch durch Bindegewebsvermehrung. Diese Wucherung des Bindegewebes in den Gefäßwänden und im gesamten pialen Gewebe ist am charakteristischesten bei Tieren, welche etwa drei Monate nach subduraler Injektion von schwachen Dosen untersucht wurden. Von einer ausgesprochenen Fernwirkung der beiden bisher besprochenen Gifte ist nicht die Rede. Eine

Gliawucherung soll nirgends stattgefunden haben; dagegen werden in den peripheren Teilen des Rückenmarkes und des Gehirns „Rundzelleninfiltration", an den motorischen Zellen der Vorderhörner sowie den „großen Pyramiden" geringe Grade von „chromatolyse", selten das Bild der „Neuronophagie" erwähnt. Ganz das gleiche haben wir bei den intramedullären und -zerebralen Tuberkeln: auch hier keine Fernwirkuug außer leichter Gefäßfüllung und -infiltration in der weiteren Umgebung der Herde; Nervenzellen-Veränderungen und auftretende „Spinnenzellen" nur in der nächsten Nachbarschaft des Tuberkels.

Die diffusiblen, allgemein wirkenden Gifte, mit welchen Meerschweinchen und Hunde durch intrazerebrale Injektionen infiziert wurden, führten entweder sehr schnell zum Tode und ließen anatomisch keine Läsionen außer auffallender Gefäßfüllung erkennen, oder sie hatten so schwache Wirkung, daß die Versuchstiere sich nach 2—3 Tagen erholten.

Wenn das Tier etwa drei Wochen nach einer nicht letalen Dosis seziert wird, so findet man am Orte der Injektion im Mark eine schwache lokale Reaktion: um die Reste der Bazillenleiber haben sich „de grandes cellules macrophagiques qui paraissent gorgées de ces débris bacillaires" angesammelt; außerdem ist an manchen Stellen eine ganz leichte Bindegewebshyperplasie bemerkbar. Ausgebreitete Veränderungen der Nerven- oder Gliazellen werden auch hier vermißt.

Welche Schlüsse können wir nun bezüglich der Frage der „Meningo-Encephalitis" aus den Experimenten Armand-Delilles ziehen? Es bedarf darüber wohl keiner langen Auseinandersetzungen. Am besten wird es sein, wenn wir die zusammenfassenden Worte des Autors selber zitieren[1]): „Il y a loin, . . . on le voit, entre les altérations de l'écorce que nous avons vues et ce qu'on a décrit sous le nom d'encéphalite inflammatoire aiguë ou subaiguë."

Kapitel III.

Kritischer Teil.

Diese fehlende Übereinstimmung zwischen den Befunden beim Menschen und im Tierexperiment erscheint uns sehr verwunderlich. Zwei Fragen drängen sich auf: Wie kommen die modernen, eifrigsten Vertreter der Lehre von der „Meningo-Encephalitis"[2]) darauf, sich

[1]) l. c. S. 68.

[2]) Z. B. Laignel-Lavastine und Carrier in ihren zitierten Arbeiten.

bei ihren Mitteilungen gerade auf Armand-Delilles Versuche zu berufen als auf eine feste Stütze ihrer Anschauungen, wenn diese doch offenbar erheblich von dem Resultate jener abweichen? — Und als zweites: Sollte es sich vielleicht auch bei den von ihnen beschriebenen Veränderungen im allgemeinen ebenfalls nicht um das handeln, „ce qu'on a décrit sous le nom d'encéphalite inflammatoire aiguë ou subaiguë"?

Bezüglich der ersteren Frage muß ich mich für durchaus inkompetent erklären; mit der zweiten dagegen haben wir uns eingehender zu beschäftigen. Dem Leser mußte es schon in dem oben gegebenen historischen Bericht auffallen, daß offenbar eine große Verschiedenheit zwischen den bei Meningitiden gemachten Befunden älteren und jüngeren Datums besteht, ohne daß sich die Technik der Untersuchungen wesentlich geändert hätte. Etwa das Jahr 1880 erschien als der Wendepunkt. Es ließ sich sogar für einen Autor wie F. Schultze direkt nachweisen, daß seine Auffassung über die Pathologie der Meningitiden in den 70er Jahren eine durchaus andere war als ein Jahrzehnt später. Wie kam es zu dieser Änderung?

Auf die älteren Mitteilungen, aus dem ersten Drittel des vorigen Jahrhunderts, brauchen wir nicht zurückzugreifen. Bei Rokitansky fanden wir in den 40er Jahren Nachrichten über „rote oder gelbe Erweichung" bei Meningitis tuberculosa, in den späteren Auflagen seines Lehrbuches die Notiz über Blutungen und eine Veränderung und „Eiterdurchsetzung" der obersten Hirnrindenschicht — jedenfalls also durchaus lokal beschränkte Prozesse. Ähnlich äußerten sich Rindfleisch und Birch-Hirschfeld in ihren Lehrbüchern; ersterer zog sogar in Zweifel, ob es sich bei der „Eiterdurchsetzung" der Rindenperipherie wirklich um „eingedrungene Zellen" handelte. Dann aber bringt uns Huguenin die Nachricht, es finde sich bei tuberkulöser Meningitis als Ausdruck der entzündlichen Störung eine reichliche Auswanderung der Blutelemente in die gesamten Rindenschichten, die sich bis ins Mark verfolgen lasse. Wie kamen die Blutelemente nun auf einmal dazu, so massenhaft in die Hirnrinde auszuwandern, was doch bisher nicht ihre Art gewesen war? Auf diese Frage läßt sich eine ganz klare Antwort geben, sogar das Jahr, in welchem es zu diesem seltsamen Umschwung kam, mit einiger Genauigkeit präzisieren.

Die uns interessierende Epoche wurde eingeleitet[1]) durch eine

[1]) Auf die alten Anschauungen Henles über die „Körner" der Gehirn-

Arbeit Popoffs „Über Veränderungen im Gehirn bei Abdominaltyphus und traumatischer Entzündung“[1]), in welcher dieser Autor mitteilt, daß sich bei den betreffenden Erkrankungen die Hirnsubstanz dicht infiltriert mit „Wanderzellen“ finde, welche auch in die Ganglienzellen einzudringen, diese dadurch zu Kernteilungen anzuregen vermöchten. Natürlich machte diese Nachricht, welche sich auf kurz vorher erschienene anatomische Untersuchungen von His und Obersteiner stützte — wir werden auf diese nachher noch einzugehen haben —, unter den zeitgenössischen Forschern ein starkes Aufsehen. Vor allem traten Herzog Karl Theodor in Bayern[2]) und Blaschko[3]) mit ausgedehnteren eigenen Untersuchungen der Ansicht Popoffs entgegen, indem sie beide darauf hinwiesen, daß die in Frage stehenden „weißen Blutkörperchen“ sich auch in durchaus normalen Gehirnen fänden, ihre Anwesenheit also unmöglich Ausdruck einer Entzündung sein könne.

Popoff antwortete seinen Gegnern[4]), trat aufs neue mit Entschiedenheit für die Vermehrung der betreffenden Elemente ein, verwahrte sich aber mit Nachdruck gegen das Wort „weiße Blutkörperchen“; er habe nur von „Wanderelementen“ gesprochen, die zum mindesten teilweise gewiß an Ort und Stelle entstanden, nicht aus dem Blute hergekommen seien.

Doch das Unglück war geschehen, und der einmal irrtümlich eingeführte Begriff der „weißen Blutkörperchen“ erstarrte zum Dogma. Die von den früheren Autoren allgemein mit vollem Recht als Gliazellen gedeuteten Gebilde, deren Zunahme bei fieberhaften Krankheiten ebenfalls längst bekannt war [5]), wurden auf dem Wege der „Lymphzellen“ nun zu „Eiterkörperchen“, als welche sie uns bei J. Schultze entgegengetreten sind; ihre Vermehrung in der äußersten Rückenmarksperipherie veranlaßte denselben Autor zur Aufstellung seiner „Perimyelitis“; ihr von Popoff schon studiertes Verhalten zu den Nervenzellen rief den viel mißbrauchten

---

rinde — vgl. sein Handbuch der Nervenlehre S. 20 (1871) — wird hier nicht eingegangen, da es sich bei seinen Untersuchungen um normal-histologische Verhältnisse handelt.

[1]) Virchows Archiv, Bd. 63. 1875.

[2]) l. c.; s. S. 265.

[3]) Über Veränderungen im Gehirn bei fieberhaften Krankheiten Virchows Archiv, Bd. 83. 1881.

[4]) Über Veränderungen im Gehirn bei Abdominal- und Flecktyphus und bei traumatischer Entzündung. Virchows Archiv, Bd. 87. 1882.

[5]) Vgl. S. 257.

Begriff der „Neuronophagie“[1]) — der „infiltration intracellulaire“ nach P. Thomas[2]) — ins Dasein, und selbst noch in dem 1904 erschienenen „Handbuch der pathologischen Anatomie des Nervensystems“ von Flatau, Jakobsohn und Minor spielen sie in verschiedenen Arbeiten als „Lymphzellen“ eine nicht ganz unwichtige Rolle.

[Wenn in letzterem Werke gelegentlich[3]) über eine Arbeit, deren Autor bei seinen Untersuchungen über „Delirium acutum“ keine „Leukozyten“ in der Hirnrinde hat nachweisen können, kurz hinweggegangen wird mit der Bemerkung, dieses negative Resultat sei wohl dadurch zu erklären, daß der betreffende Autor in Heidelberg unter dem Einflusse Nißls gearbeitet habe, „der überhaupt wenig von dem Vorkommen von Leukozyten in der Hirnrinde wissen will“, so möchte ich doch für meine Person bemerken, daß ich in der ersten Zeit meiner histopathologischen Hirnrindenstudien manche gute Stunde dafür verwandt habe, bei den verschiedensten krankhaften Prozessen, auch bei normalen Zuständen irgendwelche hämatogene Elemente — seien es Lympho- oder Leukozyten, Plasma- oder Mastzellen — an irgendeiner Stelle des Gehirns extravaskulär aufzufinden. Der Erfolg blieb, zu meinem anfänglichen lebhaften Bedauern, vollkommen aus, abgesehen natürlich von den Stellen, wo es sich um Blutungen oder um herdförmige intrazerebrale entzündliche Veränderungen handelte.]

Daß die „Lymphozyten“ sogar gelegentlich als Bildner der Ganglienzellen des Gehirns eingehend gewürdigt worden sind, mag nur beiläufig erwähnt werden; wer sich dafür interessiert, liest am besten Nißls Referat[4]) über Paul Kronthals Buch „Von der Nervenzelle und der Zelle im allgemeinen“, Jena 1902.

Ehe wir die „diffus im Hirn verbreiteten Lymphkörperchen“ mit Nißl, Weigert, Anglade, Held und allen anderen gründlichen Kennern der ektodermalen Stützsubstanz des Zentralnervensystems als abgetan — auch für die „Meningo-Encephalitis“ — betrachten können, müssen wir in aller Kürze noch die Gründe erwägen, welche die Autoren der 70er Jahre zu ihrer Annahme, daß das ganze Gehirn durchsetzt sei von aus dem Blute stammenden

[1]) Bei diesem sehr häufigen und in tieferen Rindenteilen in durchaus normalen Verhältnissen vorkommenden Bilde handelt es sich um zahlreiche, eine Nervenzelle umgebende Elemente der ektodermalen Stützsubstanz, welche beim Zerfall der Nervenzelle in die durch ihren Schwund entstehenden Lücken hinein wuchern.

[2]) Vergl. S. 267.

[3]) S. 1529.

[4]) Zentralblatt für Nervenheilkunde, N. F., Bd. XIII. 1902.

Elementen, veranlaßten. Wie wir oben schon erwähnten, stützte sich Popoff bei seinen Behauptungen auf Untersuchungen von His und Obersteiner über die Lymphversorgung des Gehirns, — also auf durchaus die gleichen Argumente, welche Prof. Pierret in seiner eingangs mitgeteilten Rede aufführt. In der Arbeit von His[1]) wird auseinandergesetzt: Bei Querschnitten durch ein in Alkohol oder Chromsäure gehärtetes Rückenmark finde sich die Substanz von zahlreichen Spalten durchklüftet, welche man im allgemeinen für Kunstprodukte, durch Zerreißung des Organs bei der Schnittführung entstanden, zu halten geneigt sei. Nun aber sei ihm aufgefallen, daß diese Spalten stets vollkommen glatt begrenzt und von einer nachweisbar verdichteten Substanzschicht eingesäumt sind. — „Sie treten auch dann auf, wenn das Organ nach vollkommener Erhärtung mit einem völlig tadellosen Messer und unter allen Vorsichtsmaßregeln durchschnitten wird. Ihr Verlauf und ihre Verteilung ist eine gesetzmäßige," u. s. w. Aus diesem Verhalten schloß er, die fraglichen Spalten könnten nicht erst beim Schneiden entstanden sein, sondern müßten ihre Entstehungsbedingungen in einer gesetzmäßigen Struktur des Rückenmarkes haben. „Da dieselben in hohem Grad an die Lymphspalten des Darms oder des Hodens erinnern, so mußte ich mir die Frage stellen, ob sie, wie diese, durch einen Einstich injizierbar seien." Und siehe da: der Versuch gelingt auf das erste Mal, und ebenso gelingt es ohne weiteres, im Gehirn ein gleiches Kanalsystem zu füllen. Die injizierten Kanälchen werden als die Gefäße umgebend und begleitend, je nach der Mächtigkeit des Blutgefäßes verschieden groß erkannt, eingehend studiert, auch in mehreren Abbildungen dargestellt. Mit Hilfe der Silberbehandlung war es ferner möglich, „die charakteristische Epithelzeichnung an verschiedenen Rückenmarkspräparaten mit voller Sicherheit zu konstatieren". So stand nichts mehr im Wege, diese Kanäle als „perivaskuläre Lymphbahnen" zu deuten; auch wurde ihr Einmünden in ein weites „epizerebrales" Lymphraumsystem durch Injektion nachgewiesen. Nur beiläufig wird erwähnt: „Der Umstand, daß an Rückenmarksschnitten auch die größeren Zellen von einem ringförmigen Hofe umgeben erscheinen, läßt es a priori nicht unwahrscheinlich erscheinen, daß auch die Zellen unmittelbar in das perivaskuläre System eingebettet sind; indes gibt die Beobachtung an gut injizierten Markschnitten keine

[1]) Über ein perivaskuläres Kanalsystem in den nervösen Zentralorganen und über dessen Beziehungen zum Lymphsystem. Ztschr. für wissenschaftl. Zoologie, Bd. XV. 1865.

Bestätigung einer solchen Annahme. Selbst wenn das perivaskuläre Netz auf das dichteste gefüllt ist, berührt es die Zellen nicht, sondern bleibt von diesen getrennt. Falls somit die perizellulären Räume, die man auch im Gehirn wieder trifft, eine selbständige Bedeutung haben, so stehen sie doch nicht in Verbindung mit dem System der perivaskulären Kanäle."

Diese perizellulären Räume nun unterzog Obersteiner[1]) wenige Jahre darauf einer genaueren Untersuchung. Er gibt an, er habe in seinen Präparaten niemals die Ganglienzellen in völligem Kontakt mit der umgebenden Gehirnsubstanz gefunden, sondern stets durch einen breiten Raum von dieser abgetrennt, durch welche sie nur ihre Fortsätze sandten. „Die Zellen erschienen demnach frei aufgehängt durch die Fortsätze in einem Hohlraum, in einem Sack." In diesem Raume fanden sich nun gar nicht selten „Körner", welche ganz dasselbe Aussehen darboten „wie die Lymphkörperchen in den Lymphdrüsen, wenn man dieselben den gleichen Prozeduren unterworfen, denselben chemischen Einwirkungen ausgesetzt hat". Nachdem ihm gelungen war, bei Zellen, die in unmittelbarer Nähe von Gefäßen lagen, „einen direkten Übergang des perivaskulären Raumes in den perizellulären zu finden", erschien ihm die Deutung derselben als eines Lymphraumes, der „Körner" als rechter „Lymphkörperchen" gesichert. Vom „epizerebralen Lymphraum" aus konnte er dann auch, wie His, die perivaskulären und als etwas noch Unerreichtes auch einzelne perizelluläre Räume injizieren. Zu den Hisschen perivaskulären Räumen wird von Obersteiner noch erwähnt: „Eine genauere Betrachtung der injizierten Räume ergibt, daß dieselben keineswegs die glatten und geraden Wandungen besitzen, die ihnen His zuschreibt, sondern daß diese Gleichmäßigkeit ihres äußeren Kontures getrübt wird durch viele kleine Ausbuchtungen, die sich mitunter noch ein geringes Stück in die Hirnrinde hinein verlängern und da gewöhnlich zugespitzt enden, so daß der injizierte Lymphraum einem mit kleinen Dornen besetzten Rosenstengel gleicht."

Die hier mitgeteilten Befunde wurden in den nächsten Jahren von verschiedenen Autoren nachgeprüft. Es gelang einigen, den Hisschen Raum darzustellen; ebenso fand Obersteiner mit seinen „perizellulären Lymphräumen" von einigen Seiten eine scheinbare Bestätigung, vor allem durch die verschiedenen Mitteilungen Friedmanns über die bei experimenteller Encephalitis beobach-

---

[1]) Sitzungsberichte der mathemat.-naturw. Klasse der Kaiserl. Akademie der Wissenschaften, Bd. 61, 1. Abtg. 1870.

teten Bilder. Dieser letztere machte zuerst auf der Wanderversammlung der südwestdeutschen Neurologen und Irrenärzte in Baden-Baden im Jahre 1886[1]) auf ein interessantes Phänomen in der grauen Substanz, welches bei seinen Experimenten zur Beobachtung kam, kurz aufmerksam, daß nämlich „vom zweiten Tage an der Rand des Hohlraumes, in dem die ‚Körner' gelegen sind, an der Stelle des sogenannten Randkornes halbmondförmig anschwillt, und daß sich daraus weiterhin wohlcharakterisierte Bindegewebszellen entwickeln". Es scheint ihm dadurch einwandfrei erwiesen, „daß der Hohlraum präexistent und von in normalem Zustand platten, endothelartigen, bei akuter Entzündung anschwellenden und dadurch hervortretenden Zellen ausgekleidet wird".

Zwei Jahre später erfahren wir Genaueres über diese Elemente[2]); es heißt: „ . . . . Im Schwellungsstadium der Entzündung tritt eine gerade und genau den Rand des Hohlraumes um die Ganglienzelle umsäumende Zelle auf, von der sonst nur der Kern, nun aber auch der anschwellende und sich mit homogener Substanz imprägnierende Zellkörper kenntlich ist. Diese halbmond- oder kragenförmige ‚Randzelle' . . . ist ganz ähnlich den Kapillarendothelien und wohl auch analog als Lymphendothelium aufzufassen." Aus den fraglichen Gebilden, welche auch in verschiedenen „Proliferationsstadien" abgebildet sind, werden — mit einiger Reserve — die charakteristischen, von Friedmann zuerst eingehend beschriebenen „großzelligen Entzündungszellen"[3]) abgeleitet.

Ein drittes Mal geht Friedmann auf die uns hier beschäftigenden Gebilde in seinen „Studien zur pathologischen Anatomie der akuten Encephalitis"[4]) des ausführlicheren ein, bildet sie auch mehrfach ab. Er gibt an, der „Randkern" an den (präformiert gedachten) „perizellulären Hohlräumen" lasse sich im normalen Präparat kaum von den „wandernden Lymphzellen" unterscheiden; bei experimentell erzeugter Encephalitis aber schwelle er schon am zweiten Tage an, färbe sich intensiver; auch der Leib dieser Zelle komme zu deutlicher Erscheinung. „Über die Natur dieser Körper als Bindegewebszellen scheint mir ein Zweifel nicht wohl möglich zu sein. Sie entgehen dadurch in der Norm der Beobachtung, daß ihr

[1]) Referat im Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten, Bd. XVIII. 1887.

[2]) Friedmann: „Über progressive Veränderungen der Ganglienzellen bei Entzündungen, nebst einem Anhang über aktive Veränderungen des Achsenzylinders". Im gleichen Archiv, Bd. XIX. 1888.

[3]) Vgl. dazu Nißl, l. c. S. 380 ff.

[4]) Im Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten, Bd. XXI. 1890.

Zellkörper, wie gewöhnlich bei den Bindegewebszellen, schwer tingierbar ist, während er sich bei der entzündlichen Schwellung mit karminliebender Substanz imprägniert und dadurch hervortritt. Am natürlichsten wird man diese Gebilde im Sinne Ranviers den Endothelzellen an die Seite stellen und so den Raum um die Nervenzellen als Lymphraum auffassen. Jedenfalls wird durch den Fund der auskleidenden Zellen endgültig die Präexistenz des kapillaren Raumes um die Nervenzellen bewiesen und dadurch, wie ich meine, der seit langem darüber schwebende Streit erledigt." Bei weiterer progressiver Entwicklung dieser Zellen sieht man sie, „während sie noch evident den perizellulären Raum mit seinem Inhalt umschließen, sich deutlich spindelförmig ausziehen, wobei auch ihr Zellkörper in die Breite wächst und Fortsätze in von dem Hohlraum abgewendeter Richtung ausschickt; so gewinnen sie dann mehr stern- und spinnenförmigen Habitus, kurz, das Aussehen der gewöhnlichen Neurogliazellen".

Zu erwähnen ist schließlich noch, daß Obersteiner selber in seiner „Anleitung beim Studium des Baues der nervösen Zentralorgane im gesunden und kranken Zustande" [1]) nur seine alten Befunde wieder mitteilt. Von gewissem Interesse scheint es uns, daß er — während 1870 aus dem Nachweis der Lymphwege die Deutung der „Körner" als „Lymphkörperchen" hervorging — jetzt umgekehrt verfährt; er gibt nämlich an: „Wenn die Härtung auch häufig durch Gewebsschrumpfung eine Vergrößerung der perizellulären und perivaskulären Räume bedingt, so sind sie doch präformierte Gewebsspalten, was auch schon daraus hervorgeht, daß man in ihnen, namentlich um größere Zellen herum, oft ein oder mehrere freie Lymphkörperchen vorfindet."(!)

Und doch hat moderne Technik und neuere Untersuchung das natürliche Vorhandensein des Hisschen sowohl wie des Obersteinerschen Raumes abgelehnt. Zwar entstehen sie nicht, wie His es widerlegte, „durch Zerreißung des Organs bei der Schnittführung", wohl aber durch die gewöhnlichen Fixierungsmittel [2]).

Gerade am Zentralnervensystem läßt sich recht deutlich erkennen, daß unsere gebräuchlichsten Härtungsmittel, wie Alkohol, Formol, Müllersche Lösung etc., nicht gleichmäßig auf die verschiedenen

[1]) Leipzig und Wien 1888.

[2]) Oder durch den Druck allzu kräftiger Injektion, wie zuerst Frommann (Untersuchungen über die normale und pathologische Anatomie des Rückenmarks. Jena 1864), später Golgi (Rivista clinicà, Novb. 1871), Key und Retzius, Boll u. a. gezeigt haben.

Gewebsteile einwirken, sondern die einen in ihrer Anordnung gut konservieren, während andere Schrumpfungsprozesse erleiden. Daher wurde besonders von den Untersuchern des Zentralnervensystems immer wieder mit Nachdruck betont, daß für ein Studium des ganzen Organs die gewöhnlichen Behandlungsmethoden nicht ausreichen, sondern daß neben ihnen vor allem die Untersuchung frischen, zerzupften Materials und die Anfertigung von Gefrierschnitten anzuwenden sei. Erst neuerdings ist es gelungen, eine Anzahl von konservierenden Flüssigkeiten zusammenzustellen, welche — bei mancherlei anderen Mängeln — den Nachteil der früheren, daß sie gewisse Bestandteile des Gewebes zur Schrumpfung bringen, nicht besitzen [1]). Bei Anwendung dieser Methoden fehlen die perivaskulären und perizellulären ebenso wie die um stärkere Achsenzylinder nicht selten zu beobachtenden Schrumpfräume fast völlig.

Die Hissche Angabe, die perivaskulären Räume seien von „Epithel" (Lymphendothel) bekleidet, hat sich — ebenso wie die Anschauungen Friedmanns über seine „Randzellen" — als Täuschung erwiesen. Es handelt sich bei diesen nicht eben seltenen, heute kaum mehr zu mißdeutenden Bildern um Gliazellen [2]), welche um einen durch Schrumpfung entstandenen Hohlraum sich abplatten, in ausgesprochenen Graden artefizieller Gewebsretraktion sich sogar in mehreren konzentrischen Schichten anordnen können. Solche Schrumpfräume entstehen, wie uns die alten Angaben von His und Obersteiner gezeigt haben, um die Gefäße der Rinde sowohl wie um die Ganglienzellen; gar nicht selten findet man sie aber auch an beliebigen Stellen im Gewebe, „leere" Hohlräume bildend, welche vermutlich durch die postmortal einsetzende Wirkung gasbildender Bakterien erzeugt werden (dies der sog. „état de gruyère" der Franzosen — vgl. auch die „zystische Erkrankung" der Rinde bei Hüttenbrenner, oben S. 15).

Ebenso ist uns das von Obersteiner beschriebene Bild eines „mit kleinen Dornen besetzten Rosenstengels" wohlbekannt, läßt sich auch leicht auf feine gliöse — protoplasmatische oder fibrilläre — Bildungen, die zwischen dem Gefäß und dem retrahierten Gewebe (vgl. Helds „membrana limitans gliae perivascularis") bestehen geblieben sind, zurückführen.

---

[1]) Z. B. die Koxsche Lösung sowie vorsichtige Salpetersäurebehandlung.

[2]) Friedmanns Annahme, daß aus ihnen, die — besonders bei entzündlichen Prozessen innerhalb der Rinde — auch progressive Veränderungen an Kern und Protoplasma zeigen können, „Bindegewebszellen" entstünden, ist nach unseren heutigen Kenntnissen natürlich durchaus abzuweisen.

Wenn wir also noch einmal — und zum letzten Male — auf die Begründung Pierrets dafür, daß es eine Meningitis ohne Encephalitis nicht gebe, zurückkommen, so haben wir gesehen, daß sie jedes eigentlichen anatomischen Fundamentes entbehrt, und wir müssen sie daher ablehnen; noch weit schärfer sind natürlich derartige Erörterungen zurückzuweisen, wie wir sie auf Seite 21 aus der Arbeit von Thomas zitiert haben.

Ehe wir nun das Thema der „Lymphkörperchen" und ihrer „Bahnen" verlassen, möge es mir gestattet sein, noch ein einziges (statt unzähliger!), besonders prägnantes Beispiel anzuführen für die Verwirrung, welche dieses Dogma gelegentlich in — sonst vortrefflichen — histopathologischen Darstellungen anrichten konnte. In seiner mehrfach zitierten Arbeit berichtet H. Carrier über einen Fall von Meningitis tuberculosa folgendermaßen: „Pie-mère: infiltrée par de nombreuses petites cellules rondes. — La couche moléculaire est, par place, tellement envahie par ces éléments qu'on ne distingue plus le cortex de la méninge. Toutes les couches superficielles de l'écorce sont plus ou moins infiltrées. L'infiltration diminue jusqu'à disparaître dans les couches profondes où elle n'existe plus qu'autour de certains capillaires dilatés." Wir haben also hier unter dem Sammelbegriff der „infiltration par de petites cellules rondes":

I. Ein direktes Übergreifen des meningealen Entzündungsprozesses auf die Rinde, wie es gerade bei Meningitis tuberculosa nicht so sehr selten ist. In diesen Bildern, die wir später ausführlich zu schildern haben, handelt es sich neben einzelnen Plasmazellen, Lympho- und Leukozyten vornehmlich um „epithelioide Zellen" und Fibroblasten.

II. Die „infiltration de toutes les couches superficielles de l'écorce" bezieht sich offenbar auf eine Vermehrung der runden Kerne des ektodermalen Stützgewebes, die — wie wir gesehen und zu erklären versucht haben — von den Autoren als hämatogene Elemente von den „Spinnenzellen" des äußersten Rindensaumes und den „Gliazellen" scharf geschieden werden.

III. Unter der „infiltration autour de certains capillaires dilatés" endlich haben wir möglicherweise die von den meningealen Gefäßen aus stellenweise in die Gehirnrinde sich erstreckende Umscheidung der Gefäße mit Lymphozyten und Plasmazellen zu verstehen; doch scheint es auch nicht ausgeschlossen, daß mit diesen Worten die reihenweise Aufstellung der Gliazellen an der Seite der Gefäße gemeint ist.

Es werden also drei absolut verschiedene Prozesse mit einem einzigen Ausdruck schnell abgemacht; daß darunter eine feinere histopathologische Untersuchung zum mindesten schwer leiden muß, bedarf wohl keiner näheren Auseinandersetzung.

Nachdem wir das Vorhandensein der als „Lymphzellen", „Leukozyten" oder „Eiterkörperchen" beschriebenen Elemente der ektodermalen Stützsubstanz im zentralen Nervensystem als für die Frage einer „Encephalitis" belanglos abzuweisen versucht haben, müssen wir die übrigen Gründe der Autoren, jede Meningitis für eine Meningo-Encephalitis zu halten, einer kurzen Kritik unterziehen. Für diesen Zweck dürfte es praktisch sein, die Erscheinungen von seiten der Gefäße von den „parenchymatösen" und „interstitiellen" Prozessen, d. h. von den progressiven und degenerativen Veränderungen der Nervenzellen und innerhalb der ektodermalen Stützsubstanz, gesondert zu betrachten.

Die Frage der als „Encephalitis" oder „Myelitis" bezeichneten Veränderungen im zentralen Nervensystem ist mindestens ebenso verworren wie die Beurteilung der „Rundzellen". Bei einem Studium der in Betracht kommenden Literatur finden wir Autoren, welche schon auf Grund einer vorhandenen Hyperämie eine Myelitis zu diagnostizieren sich getrauen. So beschreibt Kölichen[1]) folgenden Fall: Ein 43 jähriger Mann mit Phthise, Tumor in abdomine, ohne irgendwelche nervöse Symptome kommt in die Klinik. Nach einiger Zeit stellen sich heftige Schmerzen in Bauch- und Kreuzgegend, später auch eine Parese der Beine, besonders des rechten, ein. Sensibilitätsstörungen fehlen. Retentio urinae, decubitus kommt hinzu; prämortale Temperatur von 40°. Tod unter Delirien am 10. Tage nach dem Beginn deutlicher Nervensymptome.

Bei der Sektion findet sich neben Lungen-, Nieren- und Lymphdrüsentuberkulose eine Leptomeningitis cerebrospinalis tuberculosa. Makroskopisch: keine Veränderungen im Rückenmark; mikroskopisch: normales Verhalten des zervikalen und dorsalen Markes; im I. und II. Lumbalsegment „deutliche Blutüberfüllung der Gefäße im Querschnitt, besonders in der grauen Substanz". Kein Myelinzerfall, keine Gliawucherung, Nervenzellen normal. Wie es im Referat über diesen Fall (Referent: Flatau) heißt, betrachtet der Verfasser die Alteration „als das 1. Stadium eines Entzündungsprozesses im oberen

[1]) Ein Fall von Meningo-Myelitis tuberculosa. Noring Lekarskie, 1902, No. 4 (polnisch). Mitgeteilt in Friedländers Fortschritten der Medizin, Bd. 21 (1903), S. 1236.

Lumbalmark" und rechnet sie zu der von Raymond[1]) als „myélite diffuse nodulaire et infiltrée" bezeichneten Krankheitsform.

Von anderer Seite wird eine Encephalitis serosa als Analogon zu Quinckes „Meningitis serosa" beschrieben. So lesen wir z. B. bei Merkens[2]): „.... Es ist die seröse Meningitis und die seröse Encephalitis insofern auf eine Stufe zu stellen, als sie beide lediglich durch Toxine erzeugt sein können, die in dem einen Falle die Meningen, in dem andern das Gehirn selbst in Angriff nehmen... Pathologisch-anatomisch besteht zwischen einer serösen und einer eitrigen Entzündung ein allmählicher Übergang. Der seröse Erguß wird durch Beimischung von Leukozyten getrübt und durch weitere Beimischung zu dem, was wir Eiter nennen. Darin besteht aber ein gewaltiger Unterschied, daß die seröse Entzündung lediglich durch Bakterienprodukte erzeugt sein kann. Je mehr der seröse Erguß einen eitrigen Charakter annimmt, um so mehr sind wir zu der Annahme berechtigt, daß Bakterien selbst mit ihren in statu nascendi wirkenden Toxinen (!) im Spiele sind."

Wieder andere — und deren sind viele — diagnostizieren eine Encephalitis resp. Myelitis überall dort, wo sie neben der diffusen „Rundzellen-", „Leukozyten"-, „Eiter"-Infiltration der Rinde oder des Markes irgendein zerebrales oder medulläres Gefäß durch hämatogene Elemente umscheidet antreffen.

Und endlich werden mit oder ohne meningitische Veränderungen einhergehende Blutextravasate in der Rinde als „Encephalitis haemorrhagica" beschrieben. Daß es bei letzeren für die pathologisch-anatomische Diagnose durchaus nicht neben der rein mechanischen Einwirkung auf die Substanz des Zentralnervensystems zu nachweisbaren irritativen und regressiven Veränderungen zu kommen braucht, lehrt uns z. B. der von Königsdorf[3]) beschriebene Fall von hämorrhagischer Encephalitis bei Influenza. Bei diesem fanden sich makroskopisch multiple kleine Blutungsherde in einem bestimmten Gebiete der Rinde; mikroskopisch ließ sich nachweisen: eine „im allgemeinen mehr gleichmäßige Lymphkörperchen-Infiltration" (d. h. also vermutlich: es wurde die Anwesenheit von Kernen der ektodermalen Stützsubstanz zu Protokoll genommen!), „an manchen Stellen markante Umscheidungen der Gefäße bildend" (ob es sich dabei um eine

---

[1]) S. S. 262.

[2]) Über intrakranielle Komplikationen der Mittelohreiterung. Deutsche Zeitschrift für Chirurgie, Bd. 69. 1901.

[3]) Ein neuer Fall von akuter hämorrhagischer Encephalitis während der jetzigen Influenzaepidemie. Dtsche. med. Wochenschr., 1892, No. 3.

Infiltration in die Gefäßwände oder um Gliakerne in der Nähe normaler Gefäße handelt, läßt sich aus dieser Angabe nicht erkennen). „Die einzelnen kapillar-apoplektischen Herde unregelmäßig umgrenzt, größtenteils das ganze Gesichtsfeld füllend. Zerfallserscheinungen an den Kernen der Rundzellen entweder gar nicht oder nur andeutungsweise vorhanden. Stützgewebe der Glia deutlich ausgeprägt. Ganglienzellen und Nervenfasern ohne bemerkbaren Befund.“

Wenn auch zuzugeben ist, daß wir hiernach nicht zu entscheiden imstande sind, ob die „Kerne der Rundzellen“, welche „gar keine oder nur angedeutete Zerfallserscheinungen“ darboten, als aus den zerrissenen Blutgefäßen stammenden, hämatogenen Elementen oder ob sie als Gliazellen zugehörig betrachtet werden müssen, — wäre es doch wohl angebracht, bei einem so dürftigen Befund niemals die histopathologische Diagnose auf Encephalitis zu stellen. Wer bürgt uns denn dafür, daß die multiplen kapillaren Blutungen nicht durch irgendwelche Gefäßveränderungen bedingt waren, die man vielleicht ebensowenig wie eine allgemeine Arteriosklerose als „Encephalitis“ zu bezeichnen berechtigt gewesen wäre? Nur weil im Verlaufe von Influenza gelegentlich sichere hämorrhagische Enzephalitiden zur Beobachtung kamen [1]), ist nun doch noch nicht jede Hämorrhagie im Gehirne bei jedem im Verlaufe von Influenza Gestorbenen eine „Encephalitis“!

Wem es darum zu tun ist, an einer Klarstellung der verschiedenen pathologisch-anatomischen Prozesse zu seinem Teile mitzuarbeiten, der sollte sich lieber darauf beschränken, Bilder, welche nach unseren heutigen Erfahrungen nicht mit Sicherheit zu deuten sind, möglichst exakt zu beschreiben, als sich in allerlei mehr oder weniger begründeten Hypothesen über ihr Zustandekommen zu ergehen. Beispiele, wie sie oben von P. Thomas und von Merkens angeführt wurden, scheinen mir charakteristisch, um die heute weitverbreiteten, einer zu gewinnenden Klarheit so sehr hinderlichen Zustände zu illustrieren.

Unseren eigenen Standpunkt bezüglich der „Encephalitis“ glauben wir etwa dahin präzisieren zu können, daß die histopathologische Diagnose einer Encephalitis — oder Myelitis — nur dort gestattet ist, wo wir — mit oder ohne Meningitis — an einer nicht in direktem Zusammenhang mit den eventuell entzündlich veränderten Meningen stehenden Stelle das Auswandern zahlreicher hämatogener

---

[1]) Vgl. Friedmann, Studien zur pathologischen Anatomie der akuten Encephalitis. Archiv für Psych. u. Nervenkrankheiten, Bd. 21. 1890, S. 108 ff.

Elemente zum mindesten in die Scheiden auch der kleineren Gefäße neben regressiven Veränderungen der nervösen, progressiven, eventuell auch regressiven Prozessen innerhalb der ektodermalen Stützsubstanz konstatieren können. Nur dort glauben wir mit einiger Sicherheit schließen zu können, daß es sich um einen im zentralen Nervensystem selbst angreifenden, zu Entzündung führenden Prozeß handelt. Daß wir uns mit dieser Anschauung von der im allgemeinen herrschenden, wenig präzisen Meinung entfernen, wissen wir wohl; ebenso ist uns bewußt, daß mancher Kliniker sich mit einer solchen Beschränkung wenig einverstanden erklären wird. Für unsere Auffassung aber sprechen folgende Gründe:

I. Ein entzündliches Ödem in der Substanz des zentralen Nervensystems läßt sich von einem durch Stauung entstandenen nicht unterscheiden; mikroskopisch ist weder das eine noch das andere nachweisbar[1]).

II. Die Infiltration der Gefäßwände findet sich in geringem Maße bei verschiedenen Prozessen, welche auch nach den allgemein herrschenden Begriffen wohl von niemandem als „entzündlich" betrachtet werden, so gelegentlich in der näheren Umgebung von apoplektischen und Erweichungsherden[2]). Worauf sie hier zurückzuführen ist, läßt sich nicht sagen. Wichtiger für die uns hier beschäftigende Frage erscheint das Verhalten der Gefäßscheiden-Infiltration bei den verschiedenen meningitischen Prozessen. Wenn wir hier in mehr oder weniger diffuser Ausbreitung die Pialtrichter[3]) mit den in ihnen verlaufenden Anfangsteilen der größeren Rindengefäße von hämatogenen Elementen durchsetzt finden, so scheint uns in solchem Falle der Name einer „Encephalitis" durchaus nicht am Platze zu sein; denn es besteht nur eine — vielleicht durch rein mechanische Gründe veranlaßte — Fortsetzung des meningitischen Prozesses, oder deutlicher: wir haben es nicht mit einer zerebralen, sondern noch mit einer rein meningealen Erscheinung

[1]) Vgl. hierzu Nißl l. c. S. 366 u. 443 f.

NB. Ganz analog verhält es sich natürlich mit dem meningealen Ödem, und es sind daher Befunde, wie Laignel-Lavastine und R. Voisin in ihrem kürzlich gebrachten (oben zitierten) Referate mitteilten, welche diese Autoren sogar zu der Aufstellung zweier verschiedener Formen der „Méningite séreuse" veranlaßten, für eine histopathologische Erörterung nicht zu brauchen.

[2]) Nißl l. c. S. 443.

[3]) Unter „Pialtrichtern" (Key und Retzius) verstehen wir die adventitiellen Scheiden der Anfangsteile der größeren, aus den Meningen in die Rinde einstrahlenden Gefäße, zu deren Aufbau anscheinend piale Substanz Verwendung gefunden hat.

zu tun. Erst wo — wie wir oben andeuteten — an entfernterer Stelle des Zentralnervensystems (oder von den Meningen aus in größere Tiefen hinein) sich eine Infiltration auch der kleinen Gefäße nachweisen läßt, sehen wir uns zu der Annahme eines vorhandenen besonderen Reizzustandes veranlaßt.

III. Was endlich die Hämorrhagien anlangt, so läßt sich dem Blutungsherd allein nicht ansehen, ob er durch einen entzündlichen Prozeß oder durch einen mechanischen oder rein degenerativen Vorgang zustande gekommen ist. Eine „hämorrhagische Encephalitis" würde erst dort anzunehmen sein, wo wir in der Hirnsubstanz oder wenigstens in den Scheiden der Gefäße sowohl vermehrte kernhaltige hämatogene Elemente als auch rote Blutkörperchen nachweisen können.[1])

Neben zellenhaltigen Exsudaten in die Gefäßscheiden forderten wir aber für eine Encephalitis auch regressive Veränderungen der nervösen sowie progressive, eventuell auch regressive Veränderungen in der ektodermalen Stützsubstanz. Wir kommen damit auf die Frage der „parenchymatösen" und „interstitiellen" Encephalitis zu sprechen. Auch hier bestehen wie in den Fragen der „Rundzellen" und des allgemeinen Begriffs der „Encephalitis" große Unklarheiten.

Virchows „Encephalitis interstitialis congenita"[2]), deren Bedeutung von ihrem Entdecker 18 Jahre lang aufrechterhalten wurde, darf wohl auch für weitere Kreise als abgetan angesehen werden; wenigstens habe ich unter den neueren Autoren niemanden mehr gefunden, der dem großen Meister darin gefolgt wäre, daß er fast jedes neugeborene Kind als „encephalitisch" erklärte. (NB. Daß das nicht geschieht, ist freilich inkonsequent; denn die „diffuse Infiltration mit weißen Blutzellen" läßt sich ebenso wie die Anwesenheit zahlreicher die Fettreaktionen gebende Körnchen führender Zellen in dem Gehirn jedes Neugeborenen konstatieren!)

Anders steht es mit dem Begriff der „parenchymatösen Entzündung des zentralen Nervensystems", welcher zu Anfang der 80er Jahre von zwei deutschen[3]) und einem französischen Autor[4]) aufgestellt wurde, und auf den wir ein wenig näher eingehen müssen.

[1]) Vgl. auch M. B. Schmidt: „Über Gehirnpurpura und haemorrhag. Encephalitis". Zieglers Beiträge, Suppl. Bd. 7, 1905. (Anmerkung bei der Korrektur.)

[2]) S. Berliner klinische Wochenschrift, 1883, No. 46.

[3]) Meyer und Bayer, Über parenchymatöse Entzündungen des Zentralnervensystems u. ihre Beziehungen zum Gliom. Westphals Archiv, Bd. 12. 1882.

[4]) Danillo, Encéphalite parenchymateuse limitée de la substance grise, avec épilepsie partielle (Jacksonienne) comme syndrome clinique. Arch. de neurol., Bd. VI. 1883.

Die deutsche Arbeit hat freilich wohl kaum einmal mehr historischen Wert; ich begnüge mich daher damit, auf sie hingewiesen zu haben. Danillos Mitteilungen müssen wir aber wohl oder übel etwas ausführlicher besprechen. Er beschreibt einen Fall, der klinisch die Symptome der Jacksonschen Epilepsie bei einem 22jährigen Manne darbot: Sensible Aura („douleurs au creux épigastrique"), folgende Konvulsionen, die von der linken Schulter sich über den ganzen Arm ausbreiteten. Dabei Augenverdrehung nach rechts und „des battements des paupières avec contraction de la pupille". Dann wird auch das linke Bein krampfhaft bewegt. Schweißausbruch. Niemals Bewußtseinsverlust. Nach dem Anfall schlaffe Lähmung vom linken Arm und Bein, der Mund ein wenig nach rechts verzogen. Die Attacken treten in Perioden auf; nach der Periode verschwindet auch die schlaffe Lähmung. Post mortem findet sich makroskopisch — nichts, obwohl sich der Autor verzweifelt bemüht, etwas anzugeben. Es heißt: an der kranken Seite scheine die graue Substanz an einer Stelle tiefer zu reichen als an der gesunden; desgleichen ist „le piquété rouge de la coupe des deux substances (grise et blanche) plus prononcée". Das Mikroskop enthüllt folgendes: Leib und Fortsätze der motorischen Ganglienzellen der rechten Seite sind ein wenig geschwollen, zeigen keine Spur von Pigment (!); auch der Kern ist geschwollen, oft exzentrisch, fehlt gelegentlich ganz. Auch „Vakuolen" finden sich in mancher Zelle. Gefäßveränderungen: Die Kapillaren zeigen stellenweise ein erweitertes Lumen und geschwollene Endothelkerne. Auch eine Kernvermehrung in der Hirnsubstanz (der Gliakerne) wird an einigen Orten beobachtet. In den Gefäßscheiden findet sich gelbes Pigment vor. Der subadventitielle Raum enthält Erythrozyten und Leukozyten. Gliazellen und „Spinnenzellen" sind vorhanden, erstere minimal verändert, dagegen keine „Leukozyten" im Gewebe. In der weißen Substanz ein kleiner Erweichungsherd mit Fettkörnchenzellen, Erythrozyten, Leukozyten, Pigment, Gefäßinfiltration. In der Pia reichliche Anhäufung von Blutelementen. Auffallend ist an diesem Befund einmal, daß sich keine „Leukozyten" im Gewebe fanden; außerdem aber scheint wirklich eine nicht-eitrige Encephalitis mit einem kleinen Herd und einer Gefäßscheiden-Infiltration in dessen Nachbarschaft bestanden zu haben.

Die vom Autor zum Schlusse eingehend erörterte Frage ist folgende: Muß man den Prozeß als eine „encéphalite interstitielle avec altération consécutive des cellules nerveuses" oder als „encéphalite parenchymateuse avec altérations interstitielles consécutives" auffassen? Er entscheidet sich für das letztere — aus Gründen,

welche kein Interesse für uns haben. Denn uns darf diese Frage für müßig gelten, da wir wissen, daß jede rechte „Encephalitis“ neben Gefäßinfiltration regressive Veränderungen im nervösen, progressive Erscheinungen im Stützgewebe aufweist[1]); welche von diesen beiden letzteren primär auftritt, ist einfach nicht zu sagen, da die eine mit der andern offenbar auf des allerinnigste verknüpft ist.

Recht anderer Ansicht ist unter den modernsten Autoren P. Thomas. Wie wir oben gesehen haben (S. 20 f.), ist für ihn der „sogenannte meningitische Prozeß“ primär eine parenchymatöse Encephalitis, bei der zuerst die Ganglienzellen, und zwar — „wie es scheint“ — die Pyramidenzellen der tieferen Rindenschichten, ergriffen werden.

Bezüglich dieses Ergriffenseins der „pyramidale de la deuxième couche“, wie bezüglich der in den oben besprochenen Arbeiten mitgeteilten Gehirnrindenstudien überhaupt seien mir zum Schlusse noch ein paar technische und normalhistologische Bemerkungen gestattet. Vorher aber möchte ich ausdrücklich betonen, wie hoch erfreulich es ist, wenn in den letzten Jahren die feinere Untersuchung der Gehirnrinde in krankhaften Zuständen mit Hilfe der Protoplasmafärbungen von vielen Seiten, mit besonderem Eifer von unseren französischen Kollegen aufgenommen worden ist. Daß dabei höchst anerkennenswerte Resultate erzielt werden, dessen ist uns besonders H. Carriers erwähntes Werk ein deutlicher Beweis. Wenn dieser selbe Autor aber sagt: „Sous le nom de méthode de Nissl nous comprenons tous les procédés de coloration (particulièrement ceux aux couleurs basiques d'aniline) qui mettent tout spécialement en évidence les éléments chromatophiles,“ so können wir uns damit nicht ganz einverstanden erklären. Wenn wir z. B. durch gewisse Hämatoxylinfärbungen die färbbaren Substanzen der großen motorischen Zellen der Rinde oder des Rückenmarks prachtvoll tiefdunkel auf hellem Grunde hervortreten sehen, so gilt für uns das nicht als „Nißlsche Methode“[2]). Ebensowenig bedienen wir uns aber dieses Ausdruckes für die in Deutschland sowohl wie im Auslande so viel benutzte und ebenfalls mit dem Namen Nißls belegte Färbung eingebetteter, wo möglich in Formol gehärteter Schnitte

[1]) Vgl. dazu Nißl l. c. S. 450.

[2]) Wie wenig Klarheit auch in Deutschland über das mit dem Namen Nißls zu bezeichnende Verfahren herrscht, zeigt z. B die „Mikroskopische Technik zum Gebrauch bei medizinischen und pathologisch-anatomischen Untersuchungen“ von Pof. Dr. Carl Friedländer, in der auf S. 253 eine Behandlung mit verdünntem Delafieldschem Hämatoxylin als „Färbung nach Nißl“ mitgeteilt wird.

mit Thionin oder Toluidin. Es ist durchaus abzuweisen, daß wir da, wo wir „Nißl-Körper" — dieser schreckliche Name hat gewiß viel zur Verwirrung der Frage beigetragen! — darstellen, von „Nißls Methode" Gebrauch gemacht haben. Vielmehr bedienen wir uns dieses Namens allein für die Darstellung des „Äquivalentbildes"[1]), welche in der neuen Enzyklopädie der mikroskopischen Technik[2]) genau und völlig korrekt angegeben ist. Und diese Beschränkung hat ihren guten Grund. Wer Gelegenheit hat, häufig zu gleicher Zeit nach der Art des Äquivalentbildes dargestellte Schnitte und eingebettetes, etwa mit Thionin gefärbtes Material genauer zu studieren, wird zugeben, daß die feineren Verhältnisse der Nervenzellen, ihrer färbbaren Substanzteile, der ungefärbten Bahnen, Tinktion des Kerninhalts, Sichtbarkeit der Fortsätze und der Achsenzylinder etc. etc. in dem letzteren durchaus nicht zu beurteilen sind. Schwerere Veränderungen, eigentliche Zerfallserscheinungen lassen sich natürlich auch hier ohne Mühe konstatieren.

Außer diesem Ausflug ins Technische ist zu der Frage der krankhaft veränderten „pyramidale de la deuxième couche" schließlich noch zu bemerken, daß wir das von manchen Autoren für so wichtig gehaltene Bild der „Neuronophagie"[3]) häufig bei durchaus normalen Verhältnissen gerade in den tieferen Rindenschichten nachweisen können; ebenso ist auf eine — oft scheinbar sehr weitgehende — „Chromatolyse", bei der z. B. nur die einzelnen färbbaren Substanzteile in ihre feineren Bauelemente zerlegt sind, ihre Form im ganzen aber mehr oder weniger bewahrt haben, gar nichts zu geben; auch kann die Dunkelfärbung des Kerninhaltes bei den kleineren Ganglienzellen nur als ein durchaus physiologisches Verhalten angesehen werden.

---

[1]) Man könnte hier den Einwand erheben, daß Nißl in den 80er Jahren mehrfach allgemeine Angaben über Protoplasmafärbungen gemacht hat (vgl. das Tageblatt der Naturforscherversammlung in Straßburg, 1885, S. 506, desgl. in Heidelberg, 1889, S. 509). Aber einmal wurde schon damals ein Nachdruck darauf gelegt, daß für das Zustandekommen instruktiver Bilder das in Alkohol gehärtete Gewebe ohne Einbettung geschnitten werden müsse; ferner aber waren die damaligen Resultate die Ergebnisse erster Versuche, die den Namen einer „Methode" nach nicht verdienten, und überdies ist in späterer Zeit über das Färbeverfahren mit Seifenmethylenblau, welches zur Darstellung des sog. Äquivalentbildes der Nervenzellen dient, so viel mitgeteilt worden, daß ein Zweifel darüber, was eigentlich unter Nißlscher Methode zu verstehen sei, kaum mehr vorhanden zu sein brauchte.

[2]) S. 991 ff.

[3]) S. bezüglich dieses Bildes S. 278, Anm. 1.

Indem wir zur Frage der „Meningo-Encephalitis" zurückkehren, ist kurz zu rekapitulieren:

I. Das (normale) Vorkommen der kleinen, dunkelkernigen Gliazellen ist keine Encephalitis.

II. Aus Gefäßerweiterung, Ödem, Infiltration der Pialtrichter sowie endlich aus einer einfachen Hämorrhagie ist eine Encephalitis nicht zu diagnostizieren.

III. Ebensowenig ist es statthaft, vereinzelte, ohne Erscheinungen von seiten der Gefäße auftretende regressive Veränderungen in den Ganglienzellen oder progressive Prozesse von seiten der ektodermalen Stützsubstanz als Encephalitis zu bezeichnen.

IV. Eine Encephalitis nehmen wir nur dort an, wo im nervösen Gewebe selbst die feineren und gröberen Gefäße unzweifelhafte zellige Exsudate enthalten und gleichzeitig regressive Veränderungen im nervösen Apparat, progressive (und eventuell auch regressive) im gliösen Gewebe vorhanden sind.

Ob es im Verlaufe der Meningitis tuberculosa zu derartigen Prozessen kommt, das werden wir, mit manchem andern, im folgenden erfahren.

Zum Schlusse mag eine Frage noch aufgeworfen werden: Ist anzunehmen, daß wir mit der vorgeschlagenen Definition der „Encephalitis" dauernd auskommen werden? Ich glaube es, offen gestanden, nicht, sondern betrachte diese Bezeichnung nur als eine vorläufige, bis der überhaupt kaum lange mehr haltbare Begriff der „Entzündung" eliminiert und durch andere, das Wesen der nach ihren Ursachen besser erkannten in Betracht kommenden Prozesse besser bezeichnende Ausdrücke ersetzt ist. Bis dahin aber dürfte sich mit den vorgeschlagenen Begriffen wenigstens arbeiten lassen, — was man von der bisherigen Nomenklatur nicht eben zu sagen vermochte[1]).

---

[1]) Erst nach Abschluß der vorliegenden Arbeit wurde ich durch die Freundlichkeit des Autors mit dem Vortrage von H. Schmaus über die Anwendung des Entzündungsbegriffes auf die Myelitis (vgl.: Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde, Bd. 26) bekannt. Aus dieser Arbeit scheint mir nicht minder deutlich als aus unsern obigen Ausführungen hervorzugehen, wie schwierig es ist, mit dem veralteten Begriffe der „Entzündung" gerade auf dem Gebiete des Zentralnervensystems weiterzuarbeiten.

II. Teil.

Eigene Beobachtungen.

Kapitel IV.

Klinische Mitteilung dreier Fälle von Meningitis tuberculosa.

Wir beschränken uns im folgenden auf die möglichst eingehende Mitteilung der histopathologischen Veränderungen, welche sich in drei Fällen von Meningitis tuberculosa gefunden haben, indem wir nur gelegentlich auf einige andere Fälle eitriger oder tuberkulöser Meningitis Bezug nehmen, welche einer so genauen Untersuchung nicht unterzogen werden konnten.

Über die in manchem recht interessanten klinischen Erscheinungen unserer Fälle, von denen zwei in der medizinischen Klinik zur Beobachtung kamen, und für deren freundliche Überlassung ich dem Leiter derselben, meinem hochverehrten Lehrer Herrn Geheimrat Erb, meinen ergebensten Dank abstatte, ist folgendes zu berichten:

I. Fall F.

Hier handelt es sich um einen 57jährigen Taglöhner, welcher am 5. IX. 1903 mit Erscheinungen chronischer Lungentuberkulose in beiden Oberlappen, mit bronchiektatischen Kavernen im l. Unterlappen und wahrscheinlicher Myodegeneratio cordis in die medizinische Klinik aufgenommen wurde. Nach eigener Angabe bestand Potatorium von 7—8 Schoppen Bier oder 2—3 Gläsern Wein am Tag; nach der Mitteilung seiner Frau und eines Nachbars, welche ihn gelegentlich besuchten, war er ein fleißiger, nüchterner, im Dorfe wohlangesehener Mann, der seine Kinder zu tüchtigen Leuten erzogen hat.

Aus dem in der Klinik beobachteten weiteren Verlaufe seiner Krankheit ist mitzuteilen, daß mit leichtem Abendfieber (Temperaturen bis 38,1°) der Prozeß auf den Lungen langsam weiterschritt.

Schon am 8. IX. wurden „Schmerzen im Kreuz“ notiert, die am 9. als sehr peinigend angegeben werden, am 10. wieder etwas geringer waren. In den nächsten Tagen verschwanden diese Schmerzen, doch bestand große Mattigkeit, welche besonders am 14. in fast beständigem Schlummerbedürfnis des Patienten zum Ausdruck kam. Subjektive Klagen wurden dabei

nicht geäußert. Am Morgen des 15. IX. ist Patient wieder etwas lebhafter, beklagt sich bei der pflegenden Schwester über eine freche Antwort, die er von einem Mitpatienten erhalten hatte. Am Nachmittag aber desselben Tages fiel es der Pflegerin auf, daß er bei Fragen länger als früher mit der Antwort auf sich warten ließ, während er im übrigen nicht etwa einen somnolenten Eindruck machte.

Diese Langsamkeit der motorischen Äußerungen kam am 16., als Patient gewogen werden sollte, noch deutlicher zum Ausdruck.

Am Morgen des 17. ist er entschieden leicht benommen: nimmt sein Speiglas, läßt den eisernen Untersatz zu Boden fallen, ohne es zu beachten, hält das Glas lange in der Hand. Befragt, ob er auswerfen wolle, antwortet er nicht, läßt sich das Glas aus der Hand nehmen, ohne darauf zu reagieren. Nach kurzem Hindämmern steigt er aus dem Bett, klagt über Schmerzen im Kreuz und in den Beinen, die beim Gehen besser würden. Im Laufe des Tages nimmt die Benommenheit zu; er antwortet auf keine Frage mehr, trinkt aber noch. Nachmittags stellt sich ausgesprochene flexibilitas cerea ein, stärker in den Armen als in den Beinen.

Um 7 Uhr abends, als ich durch die Liebenswürdigkeit des Abteilungsarztes Dr. Fischler den Patienten zum erstenmal zu sehen Gelegenheit erhielt, wird folgender Befund erhoben: Patient liegt regungslos auf dem Rücken mit starrem Blick. Auf Fragen und lautes Anreden antwortet er nicht, nickt höchstens einmal mit dem Kopfe, sagt tonlos: „Ja," — sonst ist nichts aus ihm herauszubringen. Die auffallendste motorische Erscheinung ist eine ausgesprochene „Katalepsie" der oberen, eine geringe der unteren Extremitäten: die Arme bleiben in jeder Stellung, die man ihnen gibt, beliebig lange stehen, während das im Knie gebeugte erhobene Bein nach etwa 10 Sekunden wieder langsam auf die Decke sinkt. Die Sehnenreflexe der Extremitäten sind dabei überall gesteigert. Fußklonus wegen der spastischen Erscheinungen nicht zu prüfen. Kein Babinski. Bauchreflexe beiderseits gleich schwach auslösbar. Kornealreflexe bei der Benommenheit beiderseits kaum zu erzielen. Schmerzempfindlichkeit überall stark herabgesetzt: auf Nadelstiche erfolgt keine Reaktion, auch keine Muskelkontraktion. Es besteht ausgesprochene Dermatographie. Von Nackensteifigkeit, Kernigschem Symptom, sonstigen deutlichen meningitischen Erscheinungen keine Spur.

Um 8 Uhr abends ist der Zustand im allgemeinen der gleiche, doch scheint die Benommenheit ein klein wenig nachgelassen zu haben. Besonders notiert wird, daß Perkussion des Pectoralis beiderseits nur die einzelnen Muskelbündel zur Kontraktion bringt; es treten keine idiopathischen Wülste auf.

In der Nacht wird Patient sehr unruhig, steigt mehrmals aus dem Bette, zieht sein Hemd aus und wieder an. Dabei keine sprachlichen Äußerungen, keine Klage.

Am 18. IX. liegt Patient bei der Morgenvisite starr wie gestern in passiver Rückenlage, hat des Nachts Kot und Urin unter sich gehen lassen. Beständiger Singultus. Irgendwelche motorische Reaktion (Worte, Abwehrbewegungen, Schmerzäußerungen) ist nicht auszulösen. Spasmen und Reflexsteigerungen in den Extremitäten wie gestern, doch fehlt die „flexibilitas cerea". Deutliche idiopathische Muskelwülste bei Beklopfen des Pectoralis beiderseits. Sensibilität wie gestern stark herabgesetzt.

Keinerlei typische meningitische Symptome. Am Abend (7½ Uhr) hat sich der Zustand ein wenig geändert. Zwar reagiert Patient mit keinen sprachlichen Äußerungen auf Anreden, gibt auf Aufforderung nicht die Hand, zeigt nicht die Zunge etc., doch nickt er, gefragt, ob er wisse, wo er sei, mit dem Kopf, scheint auch aufzufassen, als ihm mitgeteilt wird, daß seine Frau ihn zu besuchen gekommen sei. Als die Frau ans Bett getreten ist und er gefragt wird: „Herr F., wo ist Ihre Frau?" wendet er den Kopf nach ihrer Seite, — „und wo ist die Schwester?" — der Kopf wird auf die andere Seite gewandt, wo die Pflegerin sich befindet. Als einzige sprachliche Äußerung während der Anwesenheit der Frau erfolgen mehrmals die Worte: „Ach Gott, — ach Gott!"

Die somatische Untersuchung ergibt, daß die Spasmen in den Extremitäten ein wenig geringer geworden sind. Reflexsteigerung noch ausgesprochen. Bei der Auslösung der Reflexe runzelt Patient die Stirn, macht Abwehrbewegungen. Lebhafte Abwehrbewegungen bei Nadelirritationen. Kornealreflex leicht auslösbar; von seiten der Pupillen und ihrer Reaktion nichts Besonderes. Ausgesprochenes Nachröten der Haut, wie an den beiden letzten Tagen.

Obwohl weder Nackensteifigkeit noch Kernigsches Phänomen besteht, wird nach diesem Befunde, besonders auf Grund der gesteigerten Haut-Muskel-Empfindlichkeit, mit größter Wahrscheinlichkeit die Diagnose auf Meningitis gestellt.

Die Nacht über lag Patient ruhig, stöhnte nur häufig, schnarchte zeitweise laut.

19. IX. Im Verhalten des Patienten ist keine wesentliche Veränderung eingetreten: er liegt steif mit starrem Blick, antwortet auf keine Frage. Spasmen, Reflexsteigerung wie bisher. Kornealreflex und Schmerzreaktion wieder geringer als gestern abend. Doch besteht heute ausgesprochene Steifigkeit in der Rückenwirbelsäule.

Am Nachmittage kommt auch starke Nackensteifigkeit hinzu; passive Bewegung und Streckung des Kopfes ist kaum möglich, Rotation leicht. Patient stöhnt laut bei den Bewegungen des Kopfes, zeigt sonst aber wieder geringere Schmerzempfindlichkeit als gestern abend.

Es besteht eine gewisse motorische Unruhe. Patient stöhnt häufig, zupft an der Decke. Die motorischen Verhältnisse an den Extremitäten sind objektiv unverändert.

Eine durch Dr. Schönborn vorgenommene Lumbalpunktion zeigt gesteigerten Druck im Medullarkanal (Liquor ergießt sich im Strahl); mikroskopische Untersuchung ergibt beträchtliche Lymphozytenvermehrung; einzelne Leukozyten. Tuberkelbazillen werden nicht gefunden.

Am späteren Nachmittage macht sich ein schnell zunehmender Verfall des Patienten bemerkbar; der Puls wird klein und schwach. Häufiges Stöhnen, gelegentliches Aufschreien (ohne Worte) lassen auf erhebliche Schmerzen schließen. Nachts 12¼ Uhr: exitus letalis. Postmortale Temperatur 38,2°; auch während der letzten Tage erhob sich die Temperatur nicht über 38,4°.

Bei der Sektion (vorgenommen 10 Stunden post mortem) fand sich: käsig-gelatinöse Pneumonie; alte indurative Pneumonie mit Anthrakose und Verkalkung; Pleuritis adhaesiva; Emphysem; Myodegeneratio cordis; Stauung; Fettleber und -niere, parenchymatöse Trübung der letzteren.

Die Schädelöffnung ergab: Dura unverändert. Starke Spannung und ödematöse Durchtränkung der Pia mater sowie mäßige Hyperämie derselben. An der Groß- und Kleinhirnbasis sowie in beiden Fossae Sylvii finden sich zahlreiche submiliare und feinste die Gefäße begleitende graue Knötchen, ohne ausgesprochene Hyperämie und Infiltration der Umgebung. An den Meningen der Konvexität lassen sich keine speziellen Veränderungen (Infiltration, Knötchen) nachweisen.

Hirnsubstanz leicht ödematös, ohne irgendwelchen auffallenden allgemeinen oder lokalen Befund. Die Sektion des Rückenmarks wurde leider nicht vorgenommen.

II. Fall Bp.

Unsere zweite Beobachtung hat klinisch und allgemein pathologisch ein doppeltes Interesse. Sie gehörte zu jenen, aus der deutschen Literatur mir kaum bekannten, auch von französischen Autoren nur ganz vereinzelt mitgeteilten Fällen, bei denen die tuberkulöse Meningitis in mehreren Schüben auftrat. Bei unserm Patienten folgte dem ersten Anfalle von „Meningismus", welcher drei Tage währte, nach zwei fast ganz normalen Tagen ein zweiter von zweitägiger Dauer, welcher besonders in starker psychischer Alteration zum Ausdrucke kam. Nach einer abermals beinahe symptomlosen Frist von 22 Tagen, während deren der Kranke nur wegen äußerer Umstände nicht nach Hause entlassen wurde, kam es dann zu einer dritten Attacke, welcher er — nach nochmaliger kurzer Remission — in sechs Tagen erlag. Außerdem ist von Interesse, daß intra vitam irgendein Herd von Tuberkulose nicht erkannt worden war. Bei der Sektion fand sich als einziger primärer Herd, von dem die Tuberkulose der Meningen offenbar ihren Ausgang genommen hatte, eine alte Genitaltuberkulose — ein Zusammentreffen, auf dessen Häufigkeit bei Männern Simmonds[1]) in mehreren Mitteilungen hingewiesen hat.

Aus der Krankengeschichte ist folgendes mitteilenswert: Schon im Spätherbst 1901 war der damals 65jährige Patient, Taglöhner, an einer Pneumonie leidend, nicht ganz drei Monate lang in der hiesigen medizinischen Klinik behandelt worden. Irgendwelche auf eine hereditäre Belastung schließen lassende Angaben hatte die damalige Anamnese nicht feststellen können. Konstatiert wurde, daß Patient zeitweise („je nach Beruf") ein starker Schnapstrinker gewesen war. Die klinische Diagnose lautete auf: Influenzapneumonie im l. Unterlappen; Katarrhalpneumonie im r. Unterlappen; linksseitiges Emphysem; Muskelabszeß.

Am 7. VIII. 1903 fand die zweite Aufnahme statt. Die Anamnese ergab, daß schon kurz nach der Entlassung (18. I. 1902) Schmerzen im Kreuz aufgetreten waren, welche in die Beine

[1]) Dtsch. Archiv für klin. Medizin, Bd. 38 (1886), und Münchener med. Wochenschrift, 1901. Nr. 19.



ausstrahlten und wegen ihrer Heftigkeit den Patienten drei Wochen lang bettlägerig machten. Auch nach diesen drei Wochen war er nicht recht arbeitsfähig, da die Schmerzen, wenn auch weniger intensiv, anhielten. Außerdem stellte sich später ein Brennen an den Handrücken sowie „Kältegefühl" an den Füßen ein.

Der Zustand blieb in letzter Zeit ziemlich stationär, veranlaßte den Patienten zum Neueintritt ins Krankenhaus am 7. VIII. 1903. Seine Klagen waren: Schmerzen im Kreuz, in r. Hüfte und Bein; geringere Schmerzen auch im l. Bein. Mäßiges Brennen der Handrücken. Der Zustand bei der Aufnahme ergab Anzeichen für eine chronische Bronchitis mit bronchopneumonischen Herden und die Überreste einer alten linksseitigen Pleuritis. Außerdem wurde allgemeine Arteriosklerose, Myodegeneratio cordis und eine rechtsseitige neuritische Ischias (? malum coxae senile dextrum?) diagnostiziert.

Die genauere Untersuchung des Nervensystems ergab: Hirnnerven ohne Befund. An den oberen Extremitäten rohe Kraft mäßig, beiderseits gleich. Kein Tremor, keine Ataxie, keine Spasmen. Fibrilläre Zuckungen, besonders im Deltoideus, Biceps und Triceps. Rumpfmuskeln normal. Untere Extremitäten: rohe Kraft gut, beiderseits gleich. Keine Atrophie, keine Ataxie. Fibrilläre Zuckungen in der Wadenmuskulatur beiderseits. Im Oberschenkel derzeit nichts, keine Spasmen.

Gelenke: Alle maximalen Bewegungen im Hüftgelenk beiderseits verursachen Schmerzen. Beiderseits geringes Ischiasphänomen.

Sensibilität: Für alle Qualitäten normal. Starker Druckschmerz an symmetrischen Punkten der hinteren Darmbeinfläche, $^1/_2$ Handbreit vom Trochanter nach rückwärts. Dorthin werden auch die Schmerzen bei Hüftbewegungen lokalisiert, desgleichen beim Beklopfen der Lendenwirbelsäule und des Kreuzbeins. Sonst keine Druckpunkte.

Reflexe: Patellarreflex lebhaft, beiderseits gleich. Kein Fußklonus, kein Tibialisphänomen. Achillessehnenreflex fehlt r., l. schwach. Keine Sphinkterenstörung, keine trophischen Störungen.

Sinnesorgane: normal, bis auf eine Schwerhörigkeit mäßigen Grades. Intelligenz: gut. Temperatur 36,6°.

Nach täglichen Heißluftbädern der unteren Körperhälfte nehmen die Schmerzen im r. Ischiadicusgebiet langsam ein wenig ab, während die Schmerzen in den Hüftgelenken fortbestehen. Nachdem dann einmal wieder die Schmerzen im Kreuz und in

der l. Hüfte heftiger geworden, auch Gürtelschmerzen in der Leistengegend aufgetreten waren, besserte sich das Befinden erheblich, so daß Patient am 28. VIII. zum erstenmal aufstehen darf. Nach drei Tagen, an denen er täglich einige Stunden außerhalb des Bettes verbracht hatte, werden am 31. VIII. die Schmerzen an der Beugeseite des r. Beines wieder heftiger. Objektiv finden sich nur die früher schon nachgewiesenen fibrillären Zuckungen. Die Abendtemperatur der nächsten Tage erhebt sich bis 37,7°; am 2. IX. besteht dabei allgemeines Unwohlgefühl; am 4. IX. gesellt sich über Mittag Brechreiz hinzu. Am 5. IX. Abendtemperatur von 38,0°. Leichte Benommenheit, Schmerzen in der Schläfengegend und im Nacken. Es wird dreimal Aspirin 1,0 g verordnet. In der Nacht ruhiger Schlaf. Am frühen Morgen läßt Patient Urin unter sich gehen. Am Vormittag des 6. bei einer Morgentemperatur von 36,8°, ausgesprochene motorische Unruhe bei stärkerer Benommenheit. Es besteht angedeutete Nackenstarre und exquisite Hautmuskel-Hyperästhesie. Kernigsches Phänomen beiderseits sehr deutlich, viel stärker als bisher. R. Fußklonus, kein Babinski. Hautreflexe ohne pathologischen Befund. Kein Kahnbauch. Keinerlei Lähmungserscheinungen. Seit drei Tagen kein Stuhlgang. Patient schluckt nicht. Lungenbefund unverändert. Ordin.: heißes Bad. 7. IX. Morgentemperatur: 37,5°; kaum mehr benommen; Nacken freier. Keine Hyperästhesie. Kein Fußklonus mehr. R. deutlicher Babinski. Patellar- und Achillessehnenreflexe beiderseits schwach. Linker unterer Bauchdeckenreflex fehlt. Ordin.: heißes Bad, dreimal Aspirin 1,0 g. 8. IX. Morgentemperatur: 36,4°. Patient ist wieder völlig munter. Auch während der nächsten Tage ist der Kranke ganz wohl, „sogar recht gesprächig".

Objektiv keinerlei verdächtige Symptome.

In der Nacht vom 9. auf 10. IX. äußert sich starker, völlig planloser Bewegungsdrang: Patient steigt aus dem Bette, geht vor sich hinmurmelnd im Saal auf und ab, wirft sein Bettzeug auf den Boden, ist offenbar desorientiert. Auch am nächsten Morgen ist er benommen, dabei unruhig, versteht offenbar noch nicht, was mit ihm ist, wo er sich befindet. Temperatur: 36,6°. Von meningitischen Symptomen keine Spur, auch kein Kernig. Ordin.: Aspirin weg; Amylenhydrat 4,0 g. In der folgenden Nacht noch unruhiger als in der vorhergehenden: er läuft umher, schwatzt laut und heiter, geht ins Freie, in die Frauenstation, fragt, wo denn alle die Männer seien, die ihn gerufen hätten.

Spricht von einem Wald, in dem er spazieren gehen solle, etc. Morgens (11. IX.): Temperatur: 36,6°. Die Verwirrung dauert an; er spricht zu seiner Frau, will „in den Wald da draußen" (zeigt aus dem Fenster), ist kaum im Bette zu halten. Auch heute keinerlei meningeale Erscheinungen.

Am 12. IX. ist alles vorüber; Patient fühlt sich sehr wohl, „nur ein wenig müde", hat keine Erinnerung an die letzten Tage. Temperatur: 36,5°, abends 37,3° (letzte Abende: 36,4°, 36,2°, 36,3°). Am Abend des nächsten Tages 38,5°, die nächsten Abende schwankend zwischen 37,6° und 38,5°. Die alten ischiadischen und koxalgischen (?) Beschwerden sind wieder da, sonst kein Befund.

Am 18. IX. erneute Klage über Schmerzen in der rechten Kreuzgegend. Objektiv nichts nachweisbar, außer vermehrter Schmerzhaftigkeit bei stärkerer Palpation. An den nächsten Tagen andauernd leichte Kreuzschmerzen; Abendtemperatur von 37,8°—38,1°. Vom 22. IX. an ziemlich normale Temperatur. Die Schmerzen verschwinden fast ganz, so daß Patient aufsteht. Das bekommt ihm gut: er geht viel umher, befindet sich subjektiv und objektiv völlig wohl. Leicht subfebrile Temperaturen.

6. X.: mittags leichter Frostanfall (Temperatur 38,1°), gleichzeitig Schmerzen in der r. Sakralgegend. Ischiasphänomen sehr gering; Druckpunkte wieder deutlicher als bisher. Achillessehnenreflex r. normal. Keine Parästhesien.

An den nächsten Tagen ist Patient außer Bett, fühlt sich leidlich wohl. Temperaturen bis 38,2° (morgens).

Am 11. X. klagt der Kranke über Schmerzen bei Druck auf das Sacrum und seine Umgebung, besonders auch auf die Trochanteren. Bei Bewegungen im Hüftgelenk (mit flektiertem Knie) r. weit stärkeres Fixationsgefühl als l. Kein Ischiasphämonen. Achillessehnenreflex abgeschwächt. Bis zum 14. X. nehmen die Erscheinungen zu, ohne daß etwas Neues einträte. Beständig fieberhafte Temperatur; Spitzen bis 38,5°.

Am 14. X. ist Patient plötzlich wieder völlig gestört: reagiert nicht, weder auf Anreden noch auf Schütteln, ist dabei unruhig, läßt unter sich gehen. Die Pupillen sind weiter als während der letzten Tage, reagieren auf Lichteinfall. Reflexe wie bisher. Temperatur: 36,9°. Motorische Unruhe bei völliger Absenz und Reaktionslosigkeit bleibt den Tag über bestehen. Es findet sich eine Spur von Nackensteifigkeit bei passivem Beugen des Kopfes. Spannungen in allen Extremitäten (wie im Fall I) sehr ausge-

sprochen, doch keine Reflexveränderung. Das rechte Bein wird ganz still gehalten, ohne daß es gelähmt wäre; überhaupt sind weder Lähmungen noch Paresen aufzufinden; ebenso fehlen die eigentlichen meningitischen Symptome, mit Ausnahme der angedeuteten Nackensteifigkeit. Über das Verhalten der Sensibilität ist bei der schweren Benommenheit kein sicherer Aufschluß zu erhalten, doch scheint sie eher vermindert als erhöht. Abendtemperatur: 38,5°. In der Nacht vom 14. auf 15. X. kommt Patient allmählich zu sich: beginnt zu stöhnen, wälzt sich von einer Seite auf die andere, klagt gegenüber der Pflegerin über Schmerzen in der rechten Hüftgegend.

Am Morgen ist er wieder völlig klar: ißt und trinkt, liest einen Brief, antwortet auf alle Fragen. An den Zustand der vorigen Tage besteht keine Erinnerung. Temperatur: 36,4°.

Am Nachmittag ist sein Bewußtsein wieder schwer verdunkelt; er liegt in leichter motorischen Erregung (Wälzen, Zupfen) im Bett, murmelt Unverständliches vor sich hin. Auf stärkere Reize reagiert er, macht aber den Eindruck, als ob er über seine Situation durchaus im unklaren wäre. Er zittert dabei stark an den Händen, — sonst objektiv nichts. Stuhl und Urin ins Bett. Abendtemperatur: 38,8°. Während der Nacht bleibt der Zustand scheinbar unverändert. Am Morgen (16. X.) ist Patient kollabiert: zeigt rasche, oberflächliche Atmung; der Puls (der sich bisher fast ganz regelmäßig zwischen 80 und 90 gehalten hatte) ist klein, sehr frequent (bis 160 in der Minute). Es besteht dabei allgemeiner Tremor und beträchtliche Unruhe. Eingehende Untersuchung der Lungen, des Herzens, der Abdominalorgane ergibt sonst nichts Neues; auch meningitische Symptome lassen sich nicht mehr nachweisen (keine Nacken- oder Rückensteifigkeit, keine Paresen etc.). Temperatur: 37,2°. Ordin.: Dreistündliche Injektion von Kampfer 0,2 g mit Morphium 0,01 g.

Nachmittags geringe Besserung: Tachypnoe geringer, Puls weniger beschleunigt (132). Es besteht völlige Benommenheit. Die Temperatur ist 39,0°.

Am Morgen des 17. sind die bedrohlichen Allgemeinerscheinungen verschwunden: Der Puls ist voller, kräftiger, ruhiger, — die Atmung langsamer, regelmäßiger. Auch die Unruhe ist weitaus geringer als gestern. Die Benommenheit des Bewußtseins hat abgenommen: Patient antwortet auf laute, einfache Fragen. Secessus inscii bestehen fort. Viel Husten. Temperatur: 36,9°.

Nachmittags wieder schwere Benommenheit mit Beschäftigungsdelirien: Patient bewegt Arme und Beine in der Luft, muß „aufladen", „kutschieren" etc. Somatischer Befund unverändert. Temperatur: 37,8°.

In der Nacht große Unruhe, Rede- und Beschäftigungsdrang. Morgens (18. X.) ist er wieder ruhig, der Puls leidlich. Die Absenz besteht fort. Am Nachmittag wird ein beträchtliches Lungenödem beiderseits nachgewiesen.

In der folgenden Nacht stellt sich Trachealrasseln ein; kalter Schweiß bricht aus. Puls 160, ganz klein; Atmung oberflächlich, 36—44 in der Minute.

Morgens besserer Zustand. Lungenödem nicht mehr nachweisbar, Trachealrasseln vorbei. Schwer komatöser Zustand, doch schluckt Patient, wenn man ihm etwas zu trinken vorhält. Temperatur: 37,5°.

Nachmittags, bei einer Temperatur von 37,7°, tritt aufs neue hochgradiges Lungenödem auf, dazu Trachealrasseln. Der Puls wird fadenförmig, unzählbar. Trotz ½ stündlicher Kampferinjektionen tritt unter langsamer werdender Atmung um 7 Uhr abends der exitus letalis ein.

Die klinische Diagnose lautete auf: Meningitis cerebrospinalis tuberculosa?

Die Sektion, 15 Stunden post mortem vorgenommen, ergab: Reste einer beiderseitigen alten Pleuritis. Miliartuberkulose beider Lungen, der Nieren und der Leber. Alte tuberkulöse Herde mit Verkäsung in der Prostata.

Die makroskopische Gehirnuntersuchung war so gut wie negativ; es fand sich: starke Ausbildung der Pacchionischen Granulationen. Leichte Trübung der Pia; an einzelnen Stellen, besonders in der Fissura Sylvii, winzige Knötchen, welche auf miliare Tuberkel Verdacht erweckten. Stärkere Exsudation an der Basis. Das ganze Gehirn ist blutreich; es besteht eine leichte Dilatation der Ventrikel. Die Rückenmarkssektion ergab keinen makroskopischen Befund außer einer Undurchsichtigkeit der Leptomeninx.

III. Fall Kn.

Über den 62jährigen Patienten Kn., welcher am 14. XI. vorigen Jahres[1]) aus Mannheim in die hiesige psychiatrische Klinik gebracht wurde, kann leider nicht viel mitgeteilt werden. Von

[1]) 1903.

der Vorgeschichte seiner akuten Psychose erfuhren wir durch einen von dem behandelnden Assistenzarzt des Mannheimer Krankenhauses ausgefüllten Fragebogen folgendes: Der Vater war an „Blutsturz" gestorben, eine Schwester war „gemütskrank". Kn. selber war immer gesund, ein leistungsfähiger Mann, ist zum dritten Male verheiratet. „Intoleranz gegen den Alkohol" wird bejaht. Vor einem Jahre soll er einen Unfall erlitten, sich einen Leistenbruch zugezogen haben. Die Unfallsrente machte ihm viel Mühe, so daß er unverträglich, reizbar wurde. Dabei klagte er öfters über „Rheumatismen". Ca. acht Tage vor seiner Aufnahme ins Mannheimer Krankenhaus (11. XI.) sollen unvermittelt nächtliche Delirien aufgetreten sein: Er sprach unverständliches Zeug, bedrohte seine Frau, war nicht im Bett zu halten. Bei seiner Aufnahme in das Mannheimer Spital wurde außer einem „Tumor des r. Testikels" konstatiert: „Träge Pupillen; Sprachstörung, hochgradige Demenz; nächtliche Unruhe, Bestreben, seinen Urin zu trinken. Läßt unter sich gehen." Auch durch eine persönliche Rücksprache mit dem behandelnden Arzt konnte ich nicht mehr erfahren; nur wurde es sehr wahrscheinlich, daß die Bemerkung der „Sprachstörung" auf verworrene, unklare Reden des Patienten bezogen werden mußte. Seine Aufnahme in die Heidelberger Irrenklinik wurde beantragt, da der Kranke „hochgradig blödsinnig, unreinlich, für die Schicklichkeit anstößig" sei. Bei der Ankunft hier am 14. XI. machte er den Eindruck nur mäßiger Benommenheit; seine Auffassung war schlecht, spontane Äußerungen selten; doch schien er im wesentlichen orientiert. Außerdem konnte nur ein schwankender Gang und Urinverhaltung, nach Katheterismus Albuminurie konstantiert werden. Fiebertemperatur bestand nicht.

Am Abend des 15. nahm die Benommenheit stark zu. Der Patient liegt in passiver Rückenlage, zupft an der Bettdecke mit unsicher tastenden Bewegungen. Er befolgt keine Aufforderung, beantwortet keine Frage, schluckt schlecht. Es besteht leichte Nackenstarre. Die Pupillen sind ungleich, reagieren träge. Spasmen in den oberen Extremitäten. Aufgehobene Hautreflexe. Rechts Patellarreflex gesteigert, gleichzeitig Babinski; links normale Sehnenreflexe, kein Babinski. Keine Hyperästhesie nachweisbar, ebensowenig Lähmungserscheinungen. Die Urinverhaltung dauert an. Lumbalpunktion ergab eine ausgesprochene Lymphozytose (darunter viele polynukleäre Elemente).

Ohne daß sich der Zustand in irgend etwas geändert hätte oder

eine Temperatursteigerung eingetreten wäre, erfolgte schon am Abend des 17. XI. der exitus letalis. Die „klinische Diagnose“ lautete: ? Paralyse. Arteriosklerotische Seelenstörung? (Meningitis tuberculosa?) Dementia senilis? Hirnblutung?

Bei der Sektion (15 Stunden post mortem vorgenommen) fand sich außer einem Traktionsdivertikel des Ösophagus und verkästen alten Tuberkuloseresten in der l. Lungenspitze, den Bronchialdrüsen, in den Hilusdrüsen der Leber und in der Prostata eine Hypertrophie des l. Ventrikels, hochgradige Verkalkung und Starrheit der Aortaklappen, ähnliche, wenn auch geringere Veränderungen an der Mitralis. Pericarditis fibrinosa adhaesiva, Hypostase und Ödem beider Lungen, Milztumor, interstitielle und parenchymatöse Nephritis. An der Serosa des r. Leberlappens bemerkt man zahlreiche miliare Tuberkel. Die Sektion der Kopfhöhle ergibt: Schädel dick. Dura in der Mitte verdickt, zum Teil an der Pia fest adhärent. Pia in toto etwas getrübt, hauptsächlich an der Basis und in der Fossa Sylvii beiderseits; die beiden Hemisphären stellenweise im Stirnhirn miteinander verklebt. An der Hirnbasis und besonders über den Gefäßen in den Fossae Sylvii, doch auch noch an anderen Stellen der Pia sind deutlich weißliche, miliare Knötchen zu erkennen. Hirnwindungen leicht abgeplattet. Ventrikel durch etwas vermehrte klare Zerebrospinalflüssigkeit leicht erweitert. Auf Frontalschnitten durch das Gehirn findet sich nichts Bemerkenswertes. Die Hirngefäße sind makroskopisch nicht wesentlich verändert.

Kapitel V.

Histopathologischer Befund in den drei Fällen von Meningitis tuberculosa.

Bevor wir an die Besprechung des bei unseren Fällen gemachten histopathologischen Befundes gehen, ist es wohl zweckmäßig, ein paar Worte über die angewandten Untersuchungsmethoden zu sagen. In jedem Falle wurden Stücke der verschiedensten Hirnregionen untersucht. Zu ihrer Fixierung bedienten wir uns des 96 %igen Alkohols und 10 %igen Formalins; einige Stücke wurden auch nach Weigerts Angaben für seine Darstellung der Gliafasern behandelt.

Von den in Formol gehärteten Stücken wurden zum Teil Schnitte mit dem Gefriermikrotom gemacht, um mit Scharlach und

Sudan III auf Fett untersucht zu werden, für Reaktionen auf die verschiedenartigen „Pigmente" mit Säuren und Alkalien, und endlich um Bielschowskys Methode zur Darstellung der Achsenzylinder und Neurofibrillen anzuwenden.

Das übrige Material wie auch ein Teil der in Alkohol gehärteten Stücke wurde zum Schneiden in Zelloidin oder Paraffin eingebettet. Für Zelluntersuchungen am eingebetteten Material diente vor allem Thionin, daneben Kresylviolett und Toluidinblau. Außerdem wurde mindestens ein Schnitt jeder Hirnpartie mit Hämatoxylin (resp. dem Eisenhämatoxylin Weigerts)[1] und van Giesons Lösung, seltener einer mit Hämatoxylin und Eosin gefärbt. Auch von Martin Heidenhains Kernfärbung, gelegentlich mit Nachbehandlung in van Gieson-Lösung, wurde ausgiebiger Gebrauch gemacht. Für einige Zwecke schien Färbung mit Alaunkarmin geeignet.

Für die verschiedenen, die entzündliche Infiltration bildenden Elemente kamen neben den schon genannten Anilinfarben Unnas polychromes Methylenblau, sein Dreifarbengemisch und Pappenheims Pyronin-Methylgrün-Lösung zur Anwendung.

Endlich wurde nach Weigert und Beneke das gliöse Gewebe darzustellen versucht. Letztere Methoden hatten leider wenig Erfolg, doch ließ sich speziell aus manchen Heidenhain-Bildern ein genügender Einblick in die Verhältnisse der faserbildenden Neuroglia gewinnen.

Zur Darstellung des Zell-Äquivalentbildes wurde Nißls Seifenmethylenblau-Lösung ausgiebig verwandt, häufig auch uneingebettete Schnitte des Alkoholmaterials mit Kresylviolett, seltener mit Thionin und Toluidinblau gefärbt.

Für die Darstellung der Bazillen erwies sich Ziehls Säurefuchsin mit nachfolgender Kernfärbung recht brauchbar. Es fanden sich sehr reichliche Tuberkelbazillen bei Bp. und Kn. in den dicken Eitermassen der Basis, zahlreiche bei F. in verschiedenen knötchenförmigen Infiltraten der Pia mater.

Besonders erwähnen möchte ich hier noch, daß unter den größtenteils in Xylol-Kolophonium, teilweise aber auch in Kanadabalsam eingeschlossenen Schnitten die letzteren sich für Gewinnung von Mikrophotogrammen wenig brauchbar erwiesen,

---

[1]) Vgl. Nißl, Die Bedeutung der Lumbalpunktion für die Psychiatrie, im Zentralblatt für Nervenheilkunde und Psychiatrie. Neue Folge, Bd. XV. April 1904. S. 237, Anmerk. 1.

da bei kurzer Einwirkung der recht beträchtlichen Hitze der Balsam zum Schmelzen kam. Es ging uns so eine Anzahl recht instruktiver Präparate für die photographische Darstellung verloren.

Für die Mitteilung des histopathologischen Befundes wird es zweckmäßig sein, erst die — fast durchweg lange bekannten — gröberen Veränderungen kurz zu beschreiben, ehe wir zu einer detaillierten Schilderung der einzelnen Erscheinungen schreiten.

Bei einer Durchmusterung der Präparate mit schwacher Vergrößerung, etwa mit Leitz 3, Okul. I., tritt uns folgendes entgegen:

In der gesamten Pia mater des zentralen Nervensystems, sei es der Konvexität oder der Basis des Gehirns, sei es des Rückenmarkes, finden wir zum mindesten leichte Erscheinungen der entzündlichen Reizung: Die Gefäße sind stark blutgefüllt; in ihrer Wandung, besonders in der Adventitia, bemerken wir dunkelkernige Elemente; desgleichen ist das Pialgewebe von offenbar migratilen Zellen verschiedener Art durchsetzt, deren recht verschiedene Größe uns schon bei oberflächlicher Betrachtung auffällt. Auch vereinzelte Erythrozyten finden sich fast überall in der Lepto-Meninx. Außerdem läßt sich beinahe in allen Schnitten eine Vermehrung der Belegzellen („pialen Endothelien") konstatieren, — alles Erscheinungen, welche für die Meningitis tuberculosa nicht spezifisch sind. Ein Übergreifen der zelligen Exsudation auf die Pialtrichter und die in sie sich einsenkenden Gefäße läßt sich an den ins Auge gefaßten Orten, wo die Erscheinungen am geringsten entwickelt sind, im allgemeinen nicht bemerken.

Weit stärkere Zellanhäufungen finden wir an den Stellen, welche schon bei der Sektion eine leichte Trübung erkennen ließen. Das zarte piale Maschenwerk ist dicht von runden Elementen durchsetzt, unter denen man an den meisten Stellen deutlich zwei Formen unterscheiden kann: kleine Zellen mit sehr dunklem, chromatinreichem Kern und weit größere, blassere, protoplasmareiche Gebilde mit schön bläschenförmigen Kernen in Ein- oder Mehrzahl, welche an manchen Stellen sich fast zu „Reinkulturen" angesammelt haben. (Tafel XXVI, a.)

Die pialen Bindegewebszüge sind nicht nur durch die sie durchsetzenden Zellen in viele Lamellen auseinandergedrängt, sondern deutlich vermehrt, was am besten in Gieson-Präpa-

raten hervortritt; ganz vereinzelte der für Tuberkulose charakteristischen Riesenzellen mit wandständigem Kerne finden sich zwischen den Maschen. Auch die Vermehrung der Belegzellen ist viel erheblicher; ihre sonst so schön regelmäßigen länglich-ovalen, blassen Kerne weisen an manchen Stellen unregelmäßige, gestreckte und gekrümmte Formen auf. Gelegentlich findet man auch innerhalb dieser Proliferationszone scheinbar wohlabgegrenzte Kernanhäufungen, die bei der gewählten schwachen Vergrößerung als Riesenzellen imponieren, ohne daß man indessen den protoplasmatischen Leib und die typische Randstellung der Kerne zu erkennen vermöchte. (Vgl. Tafel XXV, Figur 5.)

Besonders massenhafte Infiltrationen zeigen die adventitiellen Scheiden der pialen Gefäße, deren zellige Zusammensetzung offenbar durchaus mit den Elementen der diffusen Infiltration übereinstimmt. Hie und da erscheint diese adventitiale Infiltration knötchenweise umgrenzt, ohne daß andere Elemente zu den bisher genannten hinzuzukommen oder regressive Veränderungen aufzutreten brauchten; an anderen Stellen aber haben wir ein helles oder ganz blaß gefärbtes Zentrum, einzelne typische Langhanssche Riesenzellen (mit zahlreichen großen randständigen Kernen) in der peripheren Zone der größeren derartigen Herde. Besonders auffallend sind an diesen Knötchen die höchst mannigfaltigen Kernformen, aus denen sie größtenteils — oder, wo zentrale Nekrose vorhanden ist, hauptsächlich ihre peripheren Teile — bestehen. Da wir später Gelegenheit haben werden, diese Bilder genauer kennen zu lernen, wollen wir uns hier darauf beschränken, sie konstatiert zu haben.

Auch größere, mit ihren Rändern sich vereinigende knötchenartige Zellansammlungen finden sich hie und da in der Tiefe der Furchen, die im allgemeinen die Grenze des pialen Gewebes streng innehalten, nicht auf die Hirnrinde übergreifen. Dagegen sind die Pialtrichter an den Stellen stärkerer pialer Entzündungserscheinungen zellig infiltriert, stets aber nur in der oben angegebenen Weise ganz oberflächlich, soweit eben die taschenförmigen Ausbuchtungen des pialen Gewebes reichen. (Tafel XXVIII.)

[Im allgemeinen pflegt nach unseren Untersuchungen bei eiterigen Meningitiden an Stellen besonders starker pialer Exsudation die Infiltration der Gefäßscheiden tiefer in die Rinde

sich zu erstrecken als in unseren Fällen von Meningitis tuberculosa, doch beschränkt sie sich auch hier auf die größeren, aus der Pia einstrahlenden und verschont die Scheide der kleineren und kleinsten Gefäße.]

Über einigen Hirnwindungen bei Bp. und Kn. ist die Pia zu einer dicken, fibrösen, relativ kernarmen, nach van Gieson sich schön rot färbenden Schwarte verdickt.[1]) Über einer Stirnwindung von Kn. fällt besonders auf, daß dieser mächtige bindegewebige Mantel zwischen seinen welligen, hypertrophischen Fasern eine dichte Zellinfiltration zeigt. Und zwar folgen die Rundzellen genau den einzelnen Krümmungen der sich vielfach durchkreuzenden Faserbündel, so daß (im Thioninpräparat) das Bild eines feinen, dunklen Netzwerkes auf hellem Grunde zustande kommt. (Tafel XXXII.)

Bei Bp. fand sich besonders auch eine sehr starke Bindegewebsneubildung in der weichen Haut des Rückenmarks; sowohl Hals- wie Lendenmark sind von ungeheuer mächtigen Bindegewebszügen eingehüllt, und auch die Gefäße der weißen und grauen Substanz zeigen gewaltige adventitiale Fasermassen.

Sehr starke, einen fast rein purulenten Eindruck gewährende Exsudation fanden wir an der Basis bei Bp. und Kn. (Tafel XXXI.) An manchen Stellen ist hier von pialem Gewebe kaum mehr etwas zu erkennen. Alle Gefäße sind miteinander und mit der angrenzenden Rinde durch fibrinöse und zellige Massen verbunden, die Adventitia so durchsetzt, daß man sie gelegentlich nicht mehr von ihrer Umgebung abzugrenzen vermag. Hie und da scheint die Infiltration auf die periphersten Teile der Rinde überzugreifen; an solchen Stellen sehen wir neben der allgemeinen pialen und Gefäßscheideninfiltration auch im „zellfreien Rindensaum" runde und längliche dunkle Kerne, welche man wohl für hämatogenen oder pialen Ursprungs halten könnte; auch fallen uns dort, wo die Infiltration an die Rinde grenzt, seltsame, längliche, oft gegen die Rinde gerichtete, oft aber auch der Kontur eines Gefäßes sich anschmiegende, durchaus schwarze Gebilde auf, die man beim ersten Anblicke als Verunreinigungen des Präparates ansehen möchte; wir werden später Näheres über diese Elemente hören.

---

[1]) Vgl. hierzu den oben S. 269 erwähnten Fall von Armand-Delille. Außerdem ist aber daran zu erinnern, daß die beiden Patienten, besonders Bp., Potatoren waren.



Auch zu kleinen, herdförmigen Blutungen zwischen Pia und Rinde ist es an der Basis bei Kn. gekommen.

Besonders bemerkt sei wieder, daß auch an diesen Stellen stärkster diffuser Entzündungserscheinungen eine tieferreichende Infiltration der Hirnrindengefäße fehlt.

Eine besondere Besprechung verdienen die pialen Gefäße. Außer der schon genannten dichten Infiltration der Adventitia bemerken wir in einigen Präparaten an zirkumskripter Stelle die ganze Wand einer größeren Arterie mit dunklen Elementen durchsetzt. Im Hämatoxylin-Gieson-Präparat finden wir an den entsprechenden Stellen die regelmäßige Parallelschichtung der Muskulatur unterbrochen durch eine herdartige Partie massenhafter Infiltration, welche die Intima offenbar zu sich hergezogen hat, und die gegen die Adventitia zu an eine besonders reichlich infiltrierte Stelle angrenzt. Auch die Membrana elastica interna läßt sich an diesen Stellen (im Weigert-Präparat) nicht vollständig verfolgen, scheint unterbrochen zu sein.

Das Lumen der Gefäße ist dicht angefüllt mit Blutelementen; an einzelnen Stellen haben sich — teilweise offenbar agonale — Fibrinthromben gebildet. Zahlreiche Gefäßquerschnitte bieten aber ein sehr seltsames Bild dar. Man sieht in ihrem Lumen massenhaft der Wand sich andrängende Elemente, größtenteils offenbar zu den oben erwähnten größeren Formen der Rundzellen gehörig, gleichsam ein ein-, stellenweise auch mehrschichtiges Epithel bildend (Tafel XXXI). Gelegentlich findet man diese wandständigen Zellen auch nur auf eine kleine Partie des Lumens beschränkt, kann dann auch erkennen, daß sie sich (entweder nicht alle oder insgesamt) nicht im Lumen selber, sondern zwischen dem Endothel und der Membrana elastica interna befinden: als ein feines Häutchen, von dunklen, spindeligen Anschwellungen (den Endothelkernen) unterbrochen, zieht sich das Endothel über die Schar der in Frage kommenden Elemente weg (Tafel XXX, b). Einige Gefäße sind ganz ausgestopft mit diesen Zellen: Nur ein ganz schmales, Säbelscheiden- oder S-förmiges Lumen, vereinzelte rote und weiße Blutkörperchen enthaltend, ist sichtbar, vom Endothel umgeben; dann folgt eine breite Zone, entweder allein aus den genannten größeren Gebilden bestehend oder auch einige „Riesenzellen“ aufweisend, und nach außen schließen sich die übrigen, mehr oder weniger infiltrierten Schichten der Gefäßwand an.

Über etwaige feinere kortikale Veränderungen gibt uns die zur Gewinnung eines Übersichtsbildes gewählte schwache Vergrößerung keinen Aufschluß, doch läßt sich zweierlei schon erkennen:

1. An vereinzelten Stellen ein deutliches Übergreifen des meningealen Entzündungsprozesses auf die Gehirnrinde, und zwar vornehmlich dort, wo die oben erwähnten, so sehr vielgestaltige Kernformen enthaltenden adventitiellen Knötchen der Rinde eng anliegen.

Man kann dort an verschiedenen Präparaten erkennen, wie entweder nur wenige der genannten Kerne die Grenze zwischen Gefäßwand und ektodermaler Substanz durchbrochen haben und sich im zellfreien Rindensaume finden, oder aber ein ganzer Schwarm der offenbar sehr beweglichen Elemente eingebrochen ist und nun nach allen Richtungen durcheinanderwimmelt (Tafel XXVII, b). Ein charakteristisches Bild dieser Erscheinung gibt uns die Tafel XXIX. Es ist dies die Stelle in unseren Präparaten, auf welcher der am tiefsten gehende Einbruch stattgefunden hat, und doch ist auch hier noch nicht die vorderste Reihe der Nervenzellen erreicht.

2. Ferner aber treffen wir in einzelnen Partien die schon von Rokitansky beschriebenen kapillaren Blutungen in der Rinde. Solche ganz frische Hämorrhagien fanden wir vereinzelt bei Bp. in einer der Inselwindungen, in größerer Anzahl aber bei Kn. und Bp. in der äußersten Peripherie der basalen Hirnsubstanz. Besonders bei letzterem finden sich diese kleinsten Herdchen in unzählbarer Menge, oft die Kapillaren eine Strecke weit als ein schmaler Saum begleitend; und zwar zeigt sich dann bei Weigertscher Fibrinfärbung, wie zwischen Gefäßwand und den in langer Reihe angeordneten Erythrozyten sich ein feines, zierliches Netzwerk von Fibrin gebildet hat (Tafel XXXIII, b und XXXIV, a). Auch einzelne Blutungen aus präkapillaren Arterien werden bemerkt. Bei diesen kann man gelegentlich schon mit schwacher Vergrößerung erkennen, daß die Gefäßwand an der Stelle, nach welcher sich die Blutung hauptsächlich ausgebreitet hat, eine zellige Infiltration zeigt (Tafel XXXIII, a).

Bei der Besprechung der feineren histologischen Details wollen wir beginnen mit einer kurzen Schilderung der Elemente, welche wir im Lumen der größeren pialen

Gefäße antreffen. Diese Zellen sind großenteils ohne jede Mühe zu diagnostizieren.

Wir finden neben den roten Blutkörperchen die bekannten charakteristischen Formen der Lymphozyten, weit seltener der mononukleären und polymorphkernigen Leukozyten, daneben einige typische Marschalkosche Plasmazellen mit ihrem chromatinreichen Kern und dem schönen, im Thioninbild deutlich metachromatischen leuchtendroten Zelleib[1]), ganz selten — nur hie und da einmal in einem Gefäß — eine Mastzelle mit ihren unverkennbaren Granulationen.

Neben den genannten typischen Elementen kommen aber auch noch andere zur Beobachtung: einmal, mitten in dem meist zentral gelegenen Haufen der „weißen Blutkörperchen", Gebilde mit vakuolisiertem Zelleib. Die Vakuolen sind entweder alle gleich groß, von derben, klar hervortretenden, im Thioninbild sich deutlich rotfärbenden Begrenzungslinien umschlossen; die Zellen selbst enthalten einen blassen, großen oder aber pyknotisch-dunklen, offenbar in Degeneration begriffenen Kern in ihrem Zentrum. Oder aber eine der Vakuolen ist besonders stark entwickelt, und der Kern liegt peripher, selber wieder von einem feineren, ebenfalls rotgefärbten Balkenwerk umgeben. Besonders hervorgehoben mag werden, — zur Differentialdiagnose zwischen diesen und den gleich zu erwähnenden Elementen —, daß bei diesen vermutlich als degenerierte Plasmazellen [2]) anzusehenden Gebilden, welche übrigens in unseren Präparaten sehr viel reichlicher vorhanden sind als die gut entwickelten Plasmazellen, die einzelnen die Vakuolen oder Maschen umschließenden Substanzportionen, wenn auch von verschiedener

---

1) Um die Abkunft der bei den verschiedensten Entzündungsprozessen des Gehirns und seiner Häute im Gewebe und den Gefäßscheiden der Pia mater und in den Adventitialräumen der Hirngefäße nicht selten sehr reichlich auftretenden Plasmazellen von den Lymphozyten des Blutes zn demonstrieren, kann es kaum geeignetere Bilder geben, als sie sich in manchen Fällen von Meningitis tuberculosa, besonders bei jugendlichen Individuen, mit basischen Anilinfarben darstellen lassen. Mögen mechanische Verhältnisse innerhalb der Blutbahn (Stauung, Verlangsamung der Strömung) oder besondere toxische Einflüsse die Ursache sein, Tatsache ist, daß wir bei Meningitis tuberculosa schon intravaskulär die mannigfaltigsten Übergangsformen von Lymphozyten zu Plasmazellen, die letzteren selbst in ausgeprägtester Form und endlich auch vereinzelte der gleich zu beschreibenden Degenerationsformen antreffen, während sich z. B. bei der Paralyse die Lymphozyten offenbar erst in den Gefäßscheiden und im Gewebe der Pia zu Plasmazellen umwandeln. (Anmerkung bei der Korrektur.)

2) Vgl. auch Nißl l. c. S. 313, und Alzheimer, Histologische Studien zur Differentialdiagnose der progressiven Paralyse, in Nißls Histologischen und histopathologischen Arbeiten über die Großhirnrinde, Bd. I, S. 31, 32, 47, und Tafel V, Fig. 1.

Dicke, sich im allgemeinen gleich stark tingieren, daß auch der Kern, außer in den Zellen, wo er deutlich aufgequollen und ganz blaß ist, den Chromatinreichtum und die charakteristische Anordnung des Chromatins von Plasmazellen bewahrt hat, bis er schließlich in einige tiefdunkle Bröckelchen zerfällt, welche man in verschiedenen Vakuolen liegend antreffen kann.

Ferner aber fallen uns in den größeren Arterien mehr randständig, in kleineren Gefäßen (besonders der Basis bei Kn.) oft das ganze Lumen in Reinkultur ausfüllend Zellen auf[1]), welche uns eingehender beschäftigen müssen, da sie bisher offenbar wenig beachtet worden sind, ihnen auch für unsere Fälle von Meningitis tuberculosa etwas bis zu gewissem Grade Charakteristisches nicht abgesprochen werden kann.

In ihrer Ausgangsform lassen sich diese Gebilde kaum von großen, einkernigen Leukozyten unterscheiden. Sie sind im allgemeinen entschieden größer, haben einen im Verhältnis zum Zelleib sehr großen Kern; am charakteristischsten aber ist, daß fast stets die den Kern umgebende Protoplasmazone deutlich heller erscheint als die Randpartie. Der ganze Zelleib, speziell die periphere Zone, zeigt sich beim ersten Blick ausgesprochen granuliert. Bei genauerem Betrachten aber bemerkt man, daß die scheinbaren Granula offenbar die Knotenpunkte eines feinsten, viel helleren Maschenwerkes sind. Ebenso wie die Randteile verhält sich auch die dem Kern direkt anliegende Partie, nur daß hier Maschenwerk und Knotenpunkte weit blasser sich färben als dort. Der Kern ist, wie gesagt, sehr groß, mit blassem Inhalt und deutlicher Kernmembran; er enthält eine Anzahl verschieden großer, teilweise randständiger Chromatinflecke; meist ist ein, oft sind auch zwei leicht metachromatische Nucleoli vorhanden. Schon bei der Ausgangsform ist der Kern fast niemals rund, zeigt eine entweder ovoide oder bohnen- bis nierenförmige Gestalt. (Taf. XXIV, Fig. 1 u. 2.)

In dieser seiner Urform begegnet uns das in Frage stehende Element nur recht selten, und zwar stets intravaskulär. Seine progressive Entwicklung findet darin ihren Ausdruck, daß zuerst einmal, während der Kern noch zentral bleibt, die

---

[1]) Vgl. über diese Elemente Nißl l. c. S. 382f. Wenn es hier heißt, sie seien wohl als Abkömmlinge der Belegzellen der Pialbalken zu betrachten, so mußte diese Meinung aus dem bei weiteren Untersuchungen erhobenen Befund ihres reichlichen Auftretens in charakteristischen offenbar jugendlichen Formen innerhalb der Gefäße in weiter unten angegebener Weise modifiziert werden.

hellere Mittelzone sich vergrößert, der dunklere Rand dementsprechend schmäler wird. Dabei nimmt das ganze Gebilde an Größe zu, übertrifft bald die Ausgangsform um ein Beträchtliches. Gleichzeitig wird die äußerste Umgrenzung weniger deutlich, vom Rande entspringen feinste, nur bei starker Abblendung sichtbare, mehr oder weniger breite Vorstöße, die mehr homogen erscheinen, ein Maschenwerk nicht erkennen lassen. Dann aber wird der Kern wandständig, schmiegt sich der oft noch schön gerundeten blassen, bisher „zentralen“ Partie mit seiner gegen diese gerichteten konkaven Seite an. (Taf. XXIV, Fig. 3.)

Gar nicht selten findet man auch schon intravaskulär mehrkernige Gebilde dieser Art, und zwar lassen sich unter diesen wieder zwei offenbar prinzipiell verschiedene Formen unterscheiden. Bei der einen haben wir (meist nur in Zweizahl vorhandene) Kerne, deren Gestalt der Ausgangsform durchaus entspricht; sie liegen meist randständig, innerhalb der helleren Zellsubstanz. Bei der anderen aber sind verschiedene Kernformen zu unterscheiden: ein meist randständiger, „typischer“ und ein oder mehrere andere, sehr chromatinreiche, die sich in ihrem Aussehen in nichts von Lymphozytenkernen unterscheiden. Diese letzteren liegen in einem mit fast farblosem Inhalt gefüllten Raume. Manchmal sieht man Spuren von Protoplasma um diese Kerne; häufiger weisen sie Erscheinungen des krümeligen Zerfalls auf. Das Bild zwingt einen fast zu der Annahme, daß es sich hier um aufgenommene, mehr oder weniger degenerierte Lymphozyten handelt.

Und ebenso findet man dann auch die Kerne von polymorphkernigen Leukozyten in den Zellen, stets von dem völlig ungefärbten Saume umgeben, oft noch Protoplasmareste aufweisend. Endlich kommen Zellen zur Beobachtung, welche in ihrem Zentrum typische, an Kern und Zellsubstanz mit Sicherheit zu erkennende Plasmazellen enthalten. Auch die aufgenommenen Plasmazellen zeigen — wenn auch oft nur die ersten — Andeutungen von Degeneration; besonders ist die Zellsubstanz nicht mehr der typischen entsprechend, sondern mehr gleichmäßig, wie „zusammengesintert“. Manchmal aber findet man auch die oben beschriebenen, als vakuolig degenerierte Plasmazellen gedeuteten Elemente aufgenommen. (Taf. XXIV, Fig. 23.)

Weitere Veränderungen erleiden unsere Zellen dort, wo sie sich zwischen dem Endothel und der Membrana elastica interna befinden; denn die schon bei der allgemeinen Übersicht

kurz beschriebenen „epithelartigen“ Bilder kommen hauptsächlich durch ihr Verhalten zustande. Wo sie sich hier in sehr engem Raume zusammendrängen, haben sie sich — offenbar mechanischer Notwendigkeit folgend — gegen die vor und hinter ihnen liegenden Membranen sowie gegeneinander abgeplattet, zeigen daher bald quadratische, bald mehr länglich-rechteckige Formen. (Tafel XXIV, Fig. 5—7.) Wo aber durch stärkere Abhebung des Endothels zirkumskript oder in der ganzen Zirkumferenz der Gefäßwand ein weiter freier Raum entstanden ist, kehren sie teils zu ihrer rundlichen Form wieder zurück, teils aber zeigen sie auch hier, wo mechanische Einflüsse keine Rolle spielen, eine stark gestreckte Form, welche wir als Ausdruck der Bewegung aufzufassen geneigt sind. In dieser Gestalt weisen unsere Zellen einen mehr oder weniger zentralen „typischen“ Kern auf; die umgebende plasmatische Substanz entspricht im allgemeinen dem oben geschilderten (blasseren) Bilde, enthält aber meist vereinzelte dunklere Partikelchen; die dunkle, bei den runden Formen periphere Masse ist ganz an die beiden Pole gerückt, von denen aus wieder die ganz hellen Vorstöße entspringen, — Bilder, welche man recht wohl mit der beweglichen Limax-Form einer Amoeba proteus vergleichen könnte.

Endlich lassen sich auch schon in den Gefäßen vereinzelte Degenerationsformen der betreffenden Gebilde erkennen. Als solche deuten wir die Bilder, bei welchen sich eine vakuolige Veränderung des Protoplasmas, meist einhergehend mit deutlicher Metamorphose des Kerns, darbietet. Zuerst finden sich einzelne Maschenräume besonders in den zentralen Partien erweitert. (Taf. XXIV, Fig. 31.) Diese Erweiterung kann dann das ganze Maschenwerk der Zellsubstanz ergreifen und so das Bild einer ziemlich regelmäßigen, zierlichen Gitterkugel entstehen (Taf. XXIV, Fig. 37), oder aber einige wenige, vielleicht auch nur eine der „Vakuolen“ erweitert sich besonders stark auf Kosten der andern, findet sich oft mit einer seltsam diaphanen Masse gefüllt, und schließlich stellt der Zelleib ein vakuoliges Gebilde dar, dessen Randzone aus einem feinen Protoplasmasaume, etwas breiter an der Stelle, wo der Kern sich befindet, besteht. In der Mitte befindet sich ein großer, durch Verschmelzung mehrerer Vakuolen entstandener, vielleicht noch einige Reste aufgenommener Kerne enthaltender Hohlraum. In diesem letzteren findet man dann gelegentlich noch (bei starker Abblendung) feinste, einander kreuzende Fäden als Ausdruck der letzten Überreste

von den die früheren Vakuolen abtrennenden Substanzteilen. (Taf. XXIV, Fig. 39.)

An anderen Orten treten in den uns interessierenden Zellen, besonders am äußersten Rande ihres Protoplasmaleibes, tiefdunkle, die Färbung der chromatischen Kernsubstanz annehmende Bröckchen von verschiedener Größe auf. Diese „hyperchromatische" Degeneration kann sich mit der „vakuoligen" verbinden, wie Fig. 32 auf Taf. XXIV zeigt.

Bei allen diesen regressiven Protoplasmaveränderungen bleibt der Kern nicht unbeteiligt: meist ist er dunkler als normal, diffus gekörnt; die einzelnen, schön gesonderten chromatischen Flecken fehlen. Endlich kann er pyknotisch werden und Einzelheiten nicht mehr erkennen lassen.

In denselben Formen wie im Lumen und unter dem Endothel der pialen Gefäße finden wir die beschriebenen Elemente, oft in großen Mengen, auch im adventitiellen (Virchow-Robinschen) Lymphraum. Weit mannigfaltigere Gestalten weisen sie auf, wenn sie sich außerhalb der Gefäße im pialen Gewebe befinden. Im allgemeinen sind die Elemente dort größer als die intravaskulären; man findet häufiger mehrkernige Individuen, auch zahlreichere Reste aufgenommener Zellen in denselben. Wie weit die Volumzunahme und die Aufnahmefähigkeit dieser Zellen gehen kann, lehrt die Fig. 29 auf Taf. XXIV.

Von besonderem Interesse sind die Bilder in der Pia, welche uns die mannigfaltigen Kernformen dieser Elemente auf der Höhe ihrer Entwicklung illustrieren. Wir finden leicht eingeschnürte Kerne, andere, welche deutliche Hantelform angenommen haben, wieder andere, bei denen zwei oder drei Kernteile nur noch an dünnen Fäden zusammenhängen. Auch scheinbare Knospenbildungen des Kernes mit ziemlich komplizierter Verteilung der chromatischen Substanz kamen zur Beobachtung. Eine kleine Auswahl der vorkommenden Bilder zeigen die Fig. 9—20, Taf. XXIV.

Gelegentlich konnten in der Pia auch Mitosen bei unseren Elementen nachgewiesen werden, besonders an den kleinen Formen mit großem, zentral gelegenem Kerne (Fig. 21, 22, Taf. XXIV).

Weitaus die meisten der oben schon aus den Gefäßen beschriebenen Degenerationsformen finden sich in der Pia mater, und zwar vor allem in der Nähe der nachher genauer zu schildernden knötchenartigen Zellhaufen. Nicht selten enthalten

diese Gebilde dann auch (im Thioninpräparat) leuchtend gelbgrüne, manchmal auch mehr bläuliche Einschlüsse (Fig. 34, Taf. XXIV), welche nach Form und Anordnung als aus den in eigentümlicher Weise degenerierten Kernen aufgenommener Zellen entstanden etwa gedeutet werden könnten. Bestimmteres läßt sich weder über ihre Natur noch über ihre Herkunft sagen; gegen Säuren und Alkalien verhalten sich diese Einschlüsse resistent; Untersuchung auf Fett und Eisenreaktion blieb negativ.

Eine besonders auffällige Erscheinung ist schließlich noch zu erwähnen. In einigen Präparaten von Kn. und Bp. findet man an Stellen, wo das piale Bindegewebe stark vermehrt ist, hie und da eine größere Anzahl der uns interessierenden Zellen in eine besonders innige Beziehung zueinander treten: 6—8, auch 15 und mehr Elemente legen sich, besonders in den Maschen, welche die Bindegewebsfasern zwischen sich freilassen, sehr eng aneinander, so daß, obwohl im allgemeinen die Zellgrenzen wahrnehmbar bleiben, im Thioninpräparat, das die Verhältnisse des Zellprotoplasmas für solche Zwecke am besten erkennen läßt, doch meist einige Stellen sich auffinden lassen, an denen die Zellleiber zu verschmelzen scheinen (Fig. 53 u. 54, Taf. XXIV). Derartige Pakete aufs engste miteinander vereinigter Zellen finden sich dann auch an freieren Stellen, wo eine rein mechanische Erklärung ihrer innigen Beziehungen nicht wohl erlaubt ist, und machen z. B. im Hämatoxylin-Gieson-Präparat durchaus den Eindruck besonderer „Riesenzellen". Wie weit es zu einer wirklichen Verschmelzung, zur Bildung eines Synzytiums kommt, läßt sich einstweilen noch nicht mit Sicherheit entscheiden.

Diese Elemente, welche uns so ausführlich beschäftigt haben, sind schon früh den über Meningitis tuberculosa arbeitenden Forschern aufgefallen. Als erster beschrieb sie, soweit mir bekannt geworden ist, Tigges[1]), gab auch ein paar primitive Abbildungen von ihnen. Wir erfahren dort, bei Meningitis tuberculosa finde sich — im Gegensatz zur eitrigen Meningitis — neben sonstigen wuchernden Elementen in der Pia eine durch ihren Formenreichtum und ihre gelegentlich erstaunliche Größe auffallende Zellform mit oft sehr zahlreichen Kernen: „Die Kerne umgeben sich in einzelnen Zellen mit einem lichten Hof. Es entsteht unter Umständen das Ansehen von Tochterzellen." Tigges erörtert dann eingehend die Frage, ob es sich bei diesen,

---

1) Pathol.-anatomische u. -physiol. Untersuchungen zur Dementia paralytica progressiva. Allg. Zeitschrift für Psychiatrie und psych.-gerichtl. Medizin, Bd. 20. 1863.



auch in der Rinde auftretenden Elementen um Abkömmlinge der Neuroglia, der Gefäße, der inneren Pia-mater-Fläche oder etwa gar um veränderte Ganglienzellen handle. Er entscheidet sich für eine Abkunft vom Bindegewebe der Pia mater, schildert die Veränderungen, welche die Gebilde dort erleiden, folgendermaßen: „Die Kerne umgeben sich mit Höfen; es bilden sich Tochterzellen, die Internuklearsubstanz differenziert sich zu Bindegewebsfäden, welche teilweise als Fortsätze auftreten und dadurch sowie ihre sonstige Beschaffenheit als Ganglienzellen imponieren können."

Besonders interessant ist uns bei den Angaben von Tigges — abgesehen von einer für die damalige Zeit auffallenden zytologischen Gründlichkeit —, daß er die fraglichen Elemente häufig in der Rinde bei Meningitis tuberculosa gesehen haben will. Wie weit es sich bei diesem Befund etwa um degenerierte Zellen der Neuroglia oder um Gitterzellen handelte, welche beide, wie wir sehen werden, oft von gewissen Degenerationsformen unserer Elemente kaum oder nicht unterschieden werden können, läßt sich natürlich nicht sagen. In unseren eigenen Präparaten war ihr Auftreten in der (äußersten) Rinde etwas recht Seltenes; weiter unten soll Näheres darüber mitgeteilt werden.

Während Tigges einen gewissen Nachdruck auf das Vorkommen dieser Elemente bei Meningitis tuberculosa gelegt hatte, beschreiben Rudnew und Burzew in ihrer uns bereits bekannten Arbeit ihr Auftreten in der Pia bei der epidemischen Zerebrospinalmeningitis. Sie werden dort als eine besondere, durch Größe und Vielgestaltigkeit auffallende Form von „Eiterkörperchen" erwähnt; besonders wird auch ihr Kernreichtum hervorgehoben.

Bezüglich ihrer Genese heißt es: „. . Sie kommen dadurch zustande, daß die Bindegewebskörperchen, indem sie an Größe zunehmen, ihre Gestalt noch lange behalten, was aller Wahrscheinlichkeit nach darauf beruht, daß einige Bindegewebskörperchen mit fester Extrazellularmasse umgeben sind, so daß diese letztere während der Wucherung des inmitten liegenden Protoplasmas resistent bleibt und nicht bald aufgelöst wird. Auf diese Weise entsteht ein großer zelliger Körper mit fester Membran; im Körper geht die Segmentierung des Protoplasmas von statten, während die Membran noch erhalten bleibt; so bekommen wir große Zellen mit endogener Bildung von Eiterkörperchen." Außer dieser Entstehung wird die Abkunft aus dem „Hirngewebe" als

möglich kurz erwähnt, endlich auch angegeben, man könne sie zum Teil auf das „Epithel der Subarachnoidealräume" Luschkas beziehen, wenn ein solches tatsächlich vorhanden sein sollte.

Ferner bildet Hayem[1]) in seiner Arbeit über die Eiterbildung im Gehirn ein paar unverkennbare Exemplare unserer Zellart ab, erwähnt sie aber nirgends im Text. In der Erklärung zu der Tafel heißt es: „Eléments en voie de prolifération situés immédiatement sous la pie-mère, dans un cas de méningite tuberculeuse." Kiener[2]) erwähnt bei tuberkulöser Meningitis „des cellules endothéliales tuméfiées, renfermants souvent 2 à 3 noyaux" im Lumen der Gefäße und bringt sie zur Riesenzellbildung in Beziehung. Offenbar hat er ähnliche Bilder gesehen, wie wir sie auf S. 67 beschrieben.

In der erwähnten Arbeit Hüttenbrenners werden — mit engster Anlehnung an Tigges — die seltsamen Gebilde ausführlich beschrieben. Auch von Friedmann in seinen oben angeführten „Studien" werden sie kurz erwähnt; außer Tigges, Hayem und Hüttenbrenner wird Witkowski als ein Autor genannt, welcher in einer damals (wie heute)[3]) noch nicht publizierten Arbeit ihnen speziellere Aufmerksamkeit geschenkt habe.

In einer neueren deutschen Arbeit über die Veränderungen der weichen Hirnhaut bei akuten Infektionskrankheiten[4]), in welcher die bei entzündlichen Prozessen in der Pia auftretenden Elemente ganz kurz bezeichnet werden, kommen neben Lymphozyten, poly- und mononukleären Leukozyten sowie Endothelzellen der Arachnoidea auch „auffallend große, ovale oder unregelmäßig gestaltete Zellen mit länglich-schmalem oder großem, ovalem Kern, Zelleib grob granuliert und manchmal Vakuolen und gelbliches Pigment darin enthalten . . ." zur Erwähnung, welche offenbar zu unseren Elementen gehören. Sie werden (ohne jede Reserve) als „abgelöste Endothelien" gedeutet.

Ferner erwähnt Armand-Delille in seiner Arbeit sie kurz; es heißt dort über die „Infiltration leucocytaire diffuse" der Pia bei seinen Versuchstieren: Sie werde gebildet — unter andern Zellen — von „grands mononucléaires; ces derniers ont été probablement décrits par la plupart des auteurs comme cel-

---

[1]) Arch. de physiol. norm. et pathol., Bd. I. 1868.
[2]) De la tuberculose dans les séreuses chez l'homme et chez les animaux inoculés. Gleiches Archiv, Bd. XII. 1880.
[3]) Nach einer persönlichen Mitteilung Friedmanns.
[4]) Sawada, in Virchows Archiv, Bd. 116. 1901.

lules fixes, proliférés, du tissu pie-mérien; quelle que soit leur origine, ils jouent le rôle de macrophages, et on voit souvent à leur intérieur des globules rouges et des polynucléaires englobés par eux". Auch bei seinen Mitteilungen über die Befunde beim Menschen erwähnt er diese „grands macrophages".

Eingehend hat sich der Amerikaner Diamond[1]) mit ihnen beschäftigt. Er bezeichnet sie als endotheliale epithelioide Zellen, läßt sie aus der unter dem Endothel gelegenen Intimaschicht sich entwickeln und beschreibt ihre phagozytären Eigenschaften. Auch Riesenzellen sollen sich aus unseren Makrophagen entwickeln; ob mit dieser Bezeichnung die oben beschriebenen Bilder besonders inniger Beziehungen zwischen zahlreichen Individuen oder etwa die großen, mit degeneriertem Kernmaterial ausgefüllten „Säcke" (Taf. XXIV, Fig. 29) gemeint sind, geht aus dem mir vorliegenden Referat über Diamonds Arbeit nicht hervor. Ferner werden in der genannten Arbeit die knötchenförmigen Ansammlungen von Plasma- und Lymphzellen in der Gefäßadventitia beschrieben, an denen sich „phagozytäre endotheliale Zellen" und vereinzelte Leukozyten beteiligen. Auch die oben mitgeteilten Bilder von Zellansammlungen zwischen Endothel und Membrana elastica interna der Gefäße werden erwähnt, als die sie zusammensetzenden Elemente aber nur Plasma und Lymphzellen bezeichnet.

Endlich dürften die als „haemato-macrophages" von Sabrazès und Muratet[2]) beschriebenen Zellen zum Teil vielleicht zu den von uns geschilderten Elementen gehören. Sie werden als große, unregelmäßig gestaltete, meist einkernige Gebilde bezeichnet, die sich — oft ganz vollgepfropft mit Resten von Erythrozyten und weißen Blutkörperchen — im Liquor cerebrospinalis bei Blutungen in den Zerebrospinalkanal vorfinden. Sie gelten den Autoren als teilweise endothelialen Ursprungs („de cellules endothéliales arachnoidiennes"), zum Teil aber werden sie von „corps granuleux" („Körnchenzellen") abgeleitet, wobei diese Bezeichnung absichtlich als eine über die Genese nichts Sicheres aussagende gewählt wird.

Was das Vorkommen dieser Gebilde in der Pia anbelangt,

---

[1]) The cellular changes in tuberculous leptomeningitis. The American journal of sciences, CXXII, p. 147, zitiert nach K. Taniguchi, Zur Kenntnis der sog. perivaskulären Infiltrate im Zentralnervensystem. Inaug.-Diss. München 1905. (Anmerkung bei der Korrektur.)

[2]) Comptes rendus hebdomadaires des séances et mémoires de la société de biologie, Paris 1903, p. 312 u. 1435.

so haben wir sie weitaus am zahlreichsten und mit völliger Konstanz in allen Fällen von Meningitis tuberculosa angetroffen.[1]) Bei eitriger Meningitis kommen sie vor, sind aber meist viel weniger zahlreich und zeigen nur ganz selten die so charakteristischen Ausgangsformen. Auch in den pialen Gefäßen fand ich sie bei Meningitis purulenta ganz vereinzelt, sowohl im Lumen als auch mit massenhaften typischen mono- und polynukleären Leukozyten zwischen Endothel und Membrana elastica interna.

Sehr reichlich zeigte sie die Leptomeninx eines Paralytikers, der durch eine akute purulente Meningitis zum Exitus kam. Auch hier waren freilich die typischen Formen spärlich, die vakuolige Degeneration sehr ausgesprochen und die Differentialdiagnose gegenüber (hier besonders reichlichen) degenerierten Plasmazellen noch weit schwieriger als in unseren Fällen, manchmal überhaupt nicht zu stellen. Ganz vereinzelt kamen sie zur Beobachtung in Fällen von Paralyse, von Katatomie, von Exitus durch schweres Schädeltrauma.

Wie weit die gelegentlich in anderen Organen zur Beobachtung kommenden ähnlichen Zellbilder auf gleichartige Elemente schließen lassen, ist natürlich einstweilen durchaus nicht zu sagen. Hingewiesen mag werden auf Metschnikoffs „macrophages" bei Entzündung der serösen Häute und auf eine Arbeit Arnolds[2]), in welcher offenbar den unseren sehr ähnliche Gebilde (besonders in ihrer Fähigkeit, fremde Zellen mitsamt ihrem Protoplasmaleib in Hohlräume aufzunehmen und dort länger zu konservieren) aus skrofulösen Lymphdrüsen beschrieben und abgebildet werden.

Endlich wäre zu fragen, was unsere Präparate über die Genese der interessanten Elemente für einen Aufschluß geben. Es muß betont werden, daß sich mit voller Sicherheit ihre Herkunft noch nicht entscheiden ließ. Zwar hat die Ansicht Metschnikoffs und seiner Schüler, daß es sich bei seinen „macrophages" meist um progressiv veränderte mononukleäre Leukozyten handle, manches für sich; unter den oben beschriebenen Bildern sprächen vor allem die Vorgänge in den Gefäßen sowie die Polymorphie der Kerne im Verlauf ihrer

[1]) Auch bei einigen Fällen von epidemischer Zerebrospinalmeningitis, die ich kürzlich zu untersuchen Gelegenheit hatte, fanden sie sich ziemlich zahlreich und in schöner Ausbildung im Maschenwerke der Pia. Anmerkung bei der Korrektur.

[2]) Über Kernteilung und vielkernige Zellen. Virchows Arch., Bd. 98. 1884.

Entwicklung für eine solche Meinung. Auch sei auf die Beobachtungen Arnolds[1]) über das Verhalten der Leukozyten bei experimentellen Fremdkörperembolien hingewiesen. Doch scheint mir der Gedanke der Abstammung von Plasmazellen noch nicht außer Diskussion gesetzt zu sein, und auch die Herkunft von Gefäßendothelien kommt entschieden in Frage, wenn auch die letzteren an Stellen, wo sich massenhaft intravaskuläre „Makrophagen" finden, sich oft scheinbar völlig normal verhalten. Mit Hilfe von „Übergangsbildern", wie sie etwa Maximow[2]) bei der Ableitung seiner „Polyblasten" von den Lymphozyten oder Leo Ehrlich[3]) in der letzten mir bekannt gewordenen Arbeit über die Entstehung der Plasmazellen (abgesehen von den kürzlich erschienenen Erörterungen Nißls a. a. O.) anwendet, ließe sich allerdings mit einigem Geschick manches finden. Es scheint uns aber zweckmäßiger, die gesehenen Bilder zu beschreiben, was zu ihrer Darstellung beizutragen geeignet erscheint, kurz zu erörtern und im übrigen zu warten, bis etwa durch experimentelle Untersuchungen sich etwas Sicheres aussagen läßt.

Die diffuse Infiltration der Leptomeninx wird, ebenso wie das zellige Exsudat der Gefäßscheiden, außer von den soeben besprochenen Gebilden, welche weitaus das Hauptkontingent stellen, hauptsächlich von Lymphozyten gebildet. Außerdem finden sich — wie im Lumen der Gefäße — ganz vereinzelte Leukozyten, etwas zahlreichere Plasmazellen, manchmal auch mehr-, bis vierkernig, deren geschilderte vermutliche Degenerationsformen, und endlich ganz seltene Mastzellen. Alle diese Zellen der diffusen Infiltration weisen an manchen Stellen die Erscheinung eines eigenartigen körnigen Zerfalles (nekrotische Stellen) auf: Die Kerne werden hyperchromatisch, verlieren ihre normalen Konturen; ihre Membran wird gefältelt und vielfach eingebuchtet. Im Protoplasma treten tiefdunkle Körnchen auf; auch der Kern zerfällt in einzelne dunkle Bröckchen von verschiedenster Größe. Schließlich geht der Zelleib ganz zugrunde, und wir haben einen aus groben und feineren Körnchen bestehenden Detritus, wie wir ihn im Leibe vereinzelter „Makro-

[1]) Über die Geschicke der Leukoz. bei der Fremdkörper-Embolie. Virchows Arch., Bd. 133. 1893.

[2]) Experimentelle Untersuchungen über die entzündliche Neubildung von Bindegeweben. 5, Suppl.-Heft zu Zieglers „Beiträgen". 1902

[3]) In Virchows Archiv, Bd. 175. 1904.

phagen" schon angetroffen haben. Dieser Zerfall findet sich besonders dort, wo sich die Elemente der entzündlichen Infiltration in den pialen Maschen zu besonderen Mengen angesammelt haben.

Ein sehr interessantes Bild wurde über dem Stirnhirn von Kn. schon oben bei der Übersicht kurz erwähnt. Wir haben hier eine völlige Ausfüllung der feinsten Saftkanälchen zwischen den massenhaft neugebildeten verdickten Bindegewebsfasern der Pia, und diese Infiltrationszellen sind größtenteils in körnigem Zerfalle begriffen, während das umgebende Bindegewebe wenig lädiert erscheint. (Vgl. Taf. XXXII.)

Endlich beobachtet man an den Stellen, welche eine besonders reichliche Infiltration zeigen, Gebilde — wir erwähnten sie oben schon bei dem Übersichtsbild —, welche als „Pigmentzellen" gewiß schon oft gesehen worden sind, bisher aber wenig Beachtung gefunden haben[1]) (Taf. XXV, 3 und Taf. XXXIV, b). Es sind das bräunlich bis schwärzlich gekörnte Zellen, welche mit den Gefäßen in irgendeiner Beziehung zu stehen scheinen. Ihr Zellleib erhält seine Farbe durch lauter gleichmäßig große dunkle Körnchen, welche morphologisch durchaus den Mastzellengranulis gleichen, so daß anfangs der Gedanke nahelag, diese Zellen mit Alzheimer für degenerierte Mastzellen zu halten. Doch muß man sie wohl als Elemente eigener Art ansprechen, da sie ihren Charakter stets bewahren (nie etwa Zellen gefunden werden, bei denen vielleicht einzelne Körnchen noch die Reaktion der Mastzellengranula gäben) und stets an den gleichen Stellen zahlreich zu finden sind, auch in Prozessen, bei denen Mastzellen selten sind, wie bei unsern Fällen. So scheint z. B. die Pia des Kleinhirns ein beliebter Aufenthalts-(oder Bildungs-?)ort dieser Zellen zu sein. Man findet sie dort (z. B. im Falle Bp.) als lange, oft fein verzweigte Gebilde in der äußeren Adventitia der Gefäße. An einer Stelle des schwarzen, körnigen Zelleibs bemerkt man eine Anschwellung, in der gelegentlich der Kern als ein blasses, ovales, meist ziemlich diffus bläulich gefärbtes Gebilde, oft auch von sehr gestreckter Form, erscheint. Die meist sehr schmalen Fortsätze können das ganze Gesichtsfeld durchziehen. Wo die piale Infiltration auf die Rinde übergreift, lösen diese schwarzen Gebilde sich von den Gefäßwänden los und wandern vereinzelt, selten in Trupps von drei bis fünf in das ektodermale Gewebe; doch traf ich sie in meinen Präparaten nie tiefer als im äußersten „zellfreien" Rindensaum (Taf. XXX, a). Nicht selten findet man

[1]) Vgl. übrigens Alzheimer l. c. S. 33, 34 und Taf. V, Fig. 13.

— wie bei den Mastzellen — einzelne Körnchen oder auch isolierte Körnchengruppen in der Nähe dieser Zellen im Gewebe zerstreut. Die Körnchen zeigen auch im Hämatoxylinbild und im ungefärbten Präparat eine bräunliche Farbe. Bei Zusatz von Säuren oder Alkalien tritt keine Veränderung oder Entfärbung der Granula ein; auch die Eisenprobe fiel negativ aus.[1])

Wie schon bei der allgemeinen Übersicht gesagt war, ist überall dort, wo wir eine stärkere Infiltration, speziell wo wir Bildung von Zellhaufen antreffen, ein Wuchern der pialen Belegzellen zu bemerken. Diese Elemente bilden bei ihrer Proliferation an der Außenfläche der Pia mater eine mehr-, oft vielschichtige Lage, welche wie ein Synzytium erscheint (inwieweit bei diesen Zuständen die Individualität der Zellen gewahrt bleibt, muß noch gelegentlich genauer untersucht werden). Außer dieser Proliferation in geschlossener Schicht wandern diese progressiven Elemente aber auch offenbar in die tieferen Lagen der Pia ein und sind dann von Fibroblasten durchaus nicht zu unterscheiden, ja wohl selber als Fibroblasten zu bezeichnen; denn gerade an den Stellen ihrer stärksten Wucherung findet man im Gieson-Präparat besonders reichliche neugebildete Bindegewebsfasern. In den tiefen Schichten zeigen die genannten Elemente ein besonderes Verhalten: Man sieht an manchen Stellen ihre gewucherten, zum Teil auch schon wieder in Degeneration begriffenen Kerne in Gruppen sich sammeln, welche sich gegeneinander und gegen die vereinzelten Nachbarelemente scharf absondern, gelegentlich auch sich halbmond- oder ringförmig gruppieren; offenbar haben wir es bei dieser Erscheinung mit einem der zur Riesenzellenbildung führenden Prozesse zu tun, denen früher gerade für die Tuberkulose eine so große Bedeutung zugesprochen wurde. Ein Bild von dem genannten Verhalten der Belegzellen gibt uns Fig. 5 auf Taf. XXV.

Sehr schwierig ist es, sich über die Proliferations- und regressiven Prozesse klar zu werden, welche in den Bindegewebselementen sich abspielen, — um so schwieriger, da uns ihre Anordnung in den normalen Meningen noch so wenig bekannt ist.

[1]) Offenbar sind die genannten Elemente mit den hie und da in der Literatur (z. B. in Obersteiners „Anleitung", S. 453) erwähnten „Pigmentzellen" der Pia identisch. Auffallend zahlreich finden sie sich — schon während der embryonalen Entwicklung — in der äußersten Zone des sogenannten „nervösen" Teils der Hypophysis. Vgl. übrigens auch die Arbeit von R. Pol: Zur Kenntnis der Melanose und der melanotischen Geschwülste im Zentralnervensystem, in Zieglers Beiträgen, Suppl. VII. — Anmerkung bei der Korrektur.



Typische Fibroblasten finden sich sowohl zahlreich nahe den Gefäßen als auch isoliert in den wuchernden Maschenbalken der Pia, vornehmlich dort, wo es zu einer stärkeren Verdickung der gesamten Leptomeninx gekommen ist, sowie an den Stellen, wo die knötchenförmigen Adventitialinfiltrate sich gebildet haben. Man sieht hier das schöne, weitmaschige Protoplasma mit seinen mannigfachen Ausläufern, sieht die charakteristischen großen, chromatinreichen Kerne etc.

An andern Stellen, an denen stärkere, zu regressiven Veränderungen führende Prozesse unter vorher stark progressiv veränderten Elementen eingesetzt zu haben scheinen, trifft man dagegen oft sehr seltsame Bilder. Besonders große, oft ungeheuer chromatinreiche, daneben auch wieder sehr grotesk gestaltete Kerne fallen ins Auge; das zu ihnen gehörige Protoplasma ist als ein grobmaschiges, weit ausgebreitetes Netzwerk viel deutlicher sichtbar als bei den typischen Formen; nicht selten zeigt es sich stellenweise oder auch in ganzer Ausdehnung zu tiefdunkel sich färbenden, verschieden gestalteten, meist eckigen Brocken degeneriert. Einige solcher recht auffälliger Formen, auf die hier nur ganz kurz hingewiesen sein soll, sind auf Taf. XXV, Fig. 4 *a.—k.* abgebildet worden.

Nachdem wir die Verhältnisse der diffusen pialen Veränderungen betrachtet haben, ist es an der Zeit, die für die Tuberkulose so charakteristischen Knötchenbildungen genauer zu untersuchen. Es dürfte allen Histopathologen, welche sich mit den meningitischen Prozessen beschäftigt haben, hinlänglich bekannt sein, daß die „Knötchen“ der Pia bei Meningitis tuberculosa nur in seltenen Fällen mit dem Bilde des „klassischen“ Tuberkels übereinstimmen. Wenn wir diesen definieren als eine Granulationsgeschwulst, bestehend aus einem einer bestimmten „käsigen“ Nekrose anheimfallenden Zentrum, einer Mittelschicht von charakteristischen „epithelioiden“ Zellen, in der sich oft die Langhausschen Riesenzellen finden, und einem peripheren Saume hämatogener Elemente, so wird es wohl zahlreichere tuberkulöse Meningitiden geben, welche solche Bildungen vermissen lassen, als solche, bei denen man sie findet. Ich möchte einen gewissen Nachdruck darauf legen, daß in den drei Fällen unzweifelhafter Meningitis tubercolosa, welche wir am gründlichsten untersucht haben, sich nicht ein einziger „klassischer“ Tuberkel hat auffinden lassen.

Es wurde schon bei der Übersicht ausgesprochen, daß wir

irgendwo in dem Maschenwerk der Pia mater mehr oder weniger knötchenförmig abgegrenzte Infiltrate antreffen, welche nur aus den oben beschriebenen, aus dem Gefäßinnern stammenden Elementen zusammengesetzt sind. Sie bilden lockere Zellhaufen, die — wenn auch meist in weniger ausgesprochener Form und geringerer Häufigkeit — bei jeder akuten Meningitis zu finden sind.

Neben diesen aber bemerken wir geschlossenere, knötchenförmige Infiltrationen, die stets zur Gefäßwand in näherer Beziehung stehen (Taf. XXVI, b). Sie sitzen der — oft nur an dieser Stelle, oft aber auch durchaus von Zellen durchsetzten — Wand einer Arterie oder Vene auf und scheinen von ihr ihren Ursprung zu nehmen. Schon bei schwacher Vergrößerung wurde beobachtet, daß sie zum größten Teil aus sehr mannigfaltigen, unregelmäßig gestalteten Kernformen bestehen. Bei ganz frischen Knötchen dieser Art finden wir neben diesen zahlreiche, in nekrotischem Zerfall begriffene hämatogene Elemente. Die Hauptzahl der das „Knötchen" zusammensetzenden Zellen aber besteht aus bald mehr länglichen, bald sehr vielgestaltigen Elementen mit einem (im Thioninpräparat) sich lebhaft rotfärbenden, oft zierlich verästelten Zelleib und einem recht großen, hellgefärbten, chromatinarmen, mit 1—3 sehr lebhaft metachromasierenden Kernkörperchen versehenen Kerne. Dieser Kern ist bald ziemlich regelmäßig länglich, bald biskuitförmig, bald mehr rundlich und mit einer oder mehreren mehr oder weniger lang vorragenden Ecken ausgestattet. Bei den meisten Zellen aber ist der Kern viel unregelmäßiger und nicht leicht zu beschreiben: er sendet nach allen Richtungen breitere Lappen oder feinere Fortsätze aus, scheint sich in mehrere Substanzportionen auflösen zu wollen, die nur noch durch feine Fädchen in Zusammenhang stehen, ist vielfach geknickt und gewunden. Mit einiger Regelmäßigkeit läßt sich beobachten, daß, je unregelmäßiger der Kern gestaltet ist, desto mehr der Zelleib zu körnigem Zerfalle zu neigen scheint.

Über die Herkunft dieser Elemente ist auch bei den frühesten zur Beobachtung kommenden derartigen Bildern fast nichts auszusagen. Sie scheinen größtenteils der Gefäßadventitia und dem pialen Bindegewebe zu entstammen; neben diesen treffen wir mitten unter den eben geschilderten Gebilden ganz vereinzelte Zellen an, welche nach dem Bau ihres Protoplasmas und den Einschlüssen, die sie enthalten, mit Sicherheit als die

oben beschriebenen „Makrophagen“ zu deuten sind. Auch bei ihnen zeigt im Knötchen der Kern eine unregelmäßigere Gestalt, als wir sie bisher zu finden gewohnt waren. Ihre Anzahl ist aber so gering, daß der Gedanke, sie bildeten einen wesentlichen Bestandteil des Knötchens, entschieden abgelehnt werden muß.

Wo das Knötchen beträchtlichere Größe gewonnen hat, kommt es bald zu ausgedehnteren Erscheinungen des Zerfalles: wir finden, besonders im Zentrum, einen fein- und grobkörnigen Detritus, der sich teilweise mit Sicherheit als aus Kernresten bestehend erkennen läßt; mehr in peripheren Teilen, oft in der Adventitia des Gefäßes, von welchem die Eruption ausgegangen zu sein scheint, treten — meist nur in Einzahl vorhandene — mit oft zahlreichen randständigen Kernen versehene Riesenzellen auf (Taf. XXVII, b).

An einzelnen Stellen, besonders in den Tiefen einer Windung, finden wir größere, schon makroskopisch als miliare Gebilde sichtbare, knötchenförmig abgegrenzte Infiltrationen (Taf. XXVIII), die sich als aus mehreren der bisher beschriebenen Herde zusammengesetzt erweisen und manchmal im gemeinsamen Zentrum, manchmal aber auch in den verschiedenen Mittelpunkten die deutlichsten Spuren des nekrotischen Zerfalls zeigen.

Auch bei diesen größeren Knötchen bleibt die Hirnsubstanz im allgemeinen unbeteiligt; wo es aber an seltenen Stellen zu einem Übergreifen der zirkumskripten Pialinfiltration auf die Rinde kommt, werden besonders mannigfaltige Bilder beobachtet. Ein solches gibt uns die Tafel XXIX, auf der freilich — das Präparat ist mit Kresylviolett gefärbt — die protoplasmatischen Zelleiber nicht zu erkennen sind. Der Eindruck, den diese Stelle gewährt, läßt sich wohl am besten mit dem Bilde einer Explosion vergleichen: es hat den Anschein, als ob die in der Pia durch irgendwelche mechanische Gründe eng zusammengezwängten, nach stärkerer Expansion begierigen Elemente, nachdem sie mit Anstrengung die Schranke zwischen mesodermaler und ektodermaler Substanz durchbrochen haben, nun sich mit Ungestüm nach allen Richtungen in das neu erschlossene Gebiet ergössen. Einige der runden oder eiförmigen Kerne strecken nach einer oder mehreren Seiten breitbasige, gleichsam tastende Fortsätze aus; andere schicken aus ihrer Substanz einen langen, dünnen Fühler, der am Ende oder auch an mehreren Stellen Anschwellungen zeigt; bei wieder andern ist von einer Hauptmasse des Kernes gar nicht mehr zu reden:

sie sind in toto zu einem langen, fadenförmigen Fortsatz geworden; manche endlich scheinen sich in zwei oder mehrere Stücke auflösen zu wollen, indem zwischen den nach verschiedenen Richtungen strebenden Teilen nur noch ganz feine, kaum erkennbare Substanzbrücken vorhanden sind. Von ausgesprochenen degenerativen Erscheinungen ist unter diesen weitaus den Hauptbestand bildenden Elementen an der bezeichneten Stelle noch nichts zu sehen; dagegen finden wir hie und da krümelige, dunkel gefärbte Gebilde, die sich wahrscheinlich auf in Zerfall begriffene Lymphozyten und Leukozyten zurückführen lassen. (Vgl. Taf. XXV, Fig. 6.)

Im Thioninpräparat ist das Bild im Grunde natürlich das gleiche; nur bekommen wir hier auch die Protoplasmaleiber der Elemente zu Gesicht, welche mit denen der in den pialen Knötchen befindlichen Zellen morphologisch übereinstimmen. Die in der Umgebung der eindringenden Fremdlinge wuchernden, oft auch Degenerationserscheinungen zeigenden Glia- und Stäbchenzellen, welche oft nicht mehr mit Sicherheit als solche zu diagnostizieren sind, werden wir später beschreiben, wenn von den kortikalen Veränderungen im Zusammenhang die Rede sein wird.

An ganz vereinzelten Stellen kommt es nun auch dort, wo piale Knötchen sich nicht gebildet haben, zu einem Übergreifen des diffusen pialen Prozesses auf die Rinde. Am ausgesprochensten wurde diese Erscheinung an der von massiger Eiterinfiltration eingehüllten Basis von Kn. beobachtet (Taf. XXX, a). Wir haben hier im Prinzip das gleiche Verhalten wie an den Stellen der zirkumskripten Invasion: vereinzelte der beschriebenen Zellen mit den lebhaften Bewegungserscheinungen, einige Blutelemente (Lymphozyten, Leukozyten und Plasmazellen), ganz selten ein in die Rinde eindringender „Makrophage“, meist mit stark vakuolisiertem, uncharakteristischem Zelleib; endlich findet man hier auch vereinzelte der seltsamen dunkelkörnigen Zellen den äußersten Rindensaum von ihren pialen Standorten aus gewinnen.

Ehe wir die meningealen Erscheinungen verlassen und uns den (nicht fortgeleiteten) Veränderungen des ektodermalen Gewebes zuwenden, muß das Verhalten der pialen Gefäße noch kurz besprochen werden. Manches darüber haben wir schon kennen gelernt: das Eindringen bestimmter Elemente zwischen Endothel und Membrana elastica interna, die Infiltration des adventitiellen (Virchow-Robinschen) Lymphraumes, die

Knötcheneruption in der adventitiellen Haut. Einige andere Erscheinungen sind aber noch zu beschreiben.

Überall, wo es zu einer stärkeren Infiltration des pialen Gewebes gekommen ist (besonders an der Basis bei Kn. und Bp., über dem Stirnhirn bei Kn. sowie an verschiedenen Stellen des Rückenmarkes bei Bp.), findet sich die Wand vereinzelter, vornehmlich kleinerer Arterien in toto von Rundzellen durchsetzt, und zwar wird diese Infiltration hauptsächlich durch die „Makrophagen" und durch Lymphozyten gebildet; nur ganz vereinzelt beteiligen sich Leukozyten und Plasmazellen.[1]) Erscheinungen nekrotischen Zellzerfalls der eingedrungenen Elemente kamen an dieser Stelle diffuser Gefäßwandinfiltration nicht oder doch nur bei ganz vereinzelten Elementen zur Beobachtung. Offenbar als eine Reaktion der Gefäßwand selbst auf diese Infiltration lassen sich weitgehende degenerative Erscheinungen besonders in der Muscularis nachweisen. Wir glauben nicht fehlzugehen, wenn wir diese Bilder mit der von manchen Autoren beschriebenen „Arteriitis tuberculosa" identifizieren, möchten aber darauf hinweisen, daß sehr ähnliche Bilder — nur in der Art der infiltrierenden Zellen abweichend — sich bei nicht tuberkulöser akuter Meningitis beobachten lassen.

Über die endothelialen Elemente ist zu bemerken, daß sie — vornehmlich an Stellen besonders starker zelliger Exsudation — Proliferationserscheinungen zeigen: Der Kern ist größer als normal, zeigt eine krümelige, fein verteilte, gefärbte Substanz, daneben ein paar auffallend große, metachromatische, kernkörperchenartige Gebilde, von denen zwei gelegentlich durch einen feinen Faden miteinander verbunden sind; der protoplasmatische Zelleib ist weit deutlicher sichtbar als unter normalen Bedingungen und scheint aus einem weiten Maschenwerke zu bestehen. Oder aber es haben degenerative Prozesse statt: der Kern wird dunkel, hyperchromatisch, wie zusammengeschrumpft, und im Zelleibe findet sich ein krümeliger Zerfall.

Im Protoplasma der adventitiellen Elemente, welche in lebhafter, zu Fibroblastenbildung führender Wucherung begriffen sind, findet man schon an Stellen mäßiger Infiltration runde oder eckige, bei Thioninfärbung schön blaugrün erscheinende Körnchen von verschiedener Größe. An Stellen stärkerer Reizung,

[1]) Im Gegensatz dazu werden in den Fällen von Meningitis tuberculosa bei Kindern, welche wir zu untersuchen Gelegenheit hatten, die Gefäßinfiltrationen in der Pia vornehmlich von Plasmazellen gebildet; vgl. auch oben S. 312, Anm. 1. (Anmerkung bei der Korrektur.)

besonders wo gleichzeitig eine Tendenz zur Bindegewebsneubildung besteht (Bp., Kn.), ist das Protoplasma der adventitiellen Elemente oft ganz ausgefüllt mit diesem „Pigment", und es kommen Bilder zustande, welche den oben geschilderten, aus dem Gewebe der Pia entstehenden Fibroblasten durchaus entsprechen. Im ungefärbten und Karminpräparat zeigt sich die betreffende Substanz leuchtend goldgelb.

Außer der Pigmentanhäufung und Bildung typischer Fibroblasten findet sich in den adventitiellen Hüllen der Gefäße auch noch die von dieser Stelle bei vielen andern zerebralen Prozessen schon bekannte Riesenzellenbildung. Und zwar hat diese in den äußersten Schichten der Adventitia statt, welche durch ihre großkernigen, protoplasmareichen (morphologisch an die pialen „Belegzellen" stark erinnernden) Zellen schon normalerweise charakterisiert ist. Auch mitotische Bilder fanden wir an diesen Orten bei unsern Fällen nicht ganz selten.

Als ein wohl ebenfalls mit den „entzündlichen" Erscheinungen in Beziehung stehender Prozeß muß uns bei genauerer Untersuchung das schon auf Seite 63 erwähnte Bild erscheinen. Bei diesem handelte es sich um zirkumskripte Stellen innerhalb der Gefäßwand, welche durch das reichliche Auftreten großenteils in nekrotischem Zerfall begriffener Zellen charakterisiert waren. Bei stärkerer Vergrößerung (Taf. XXXIII, a) fällt uns sofort auf, daß die Hauptzahl der diese „Infiltration" ausmachenden Elemente sehr ähnlich mannigfache und groteske Kernformen zeigt, wie sie in den Knötchen zur Beobachtung kamen. Neben diesen finden wir vereinzelte gut erhaltene Blutelemente, besonders Leukozyten und Plasmazellen, und reichlichen körnigen, wohl aus den Resten zerfallener Kerne bestehenden Detritus.

Wo dieser Prozeß die gesamten Gefäßwandschichten ergriffen hat, befinden sich die Muskelelemente der Media in schwerster Degeneration: die Kerne sind hyperchromatisch, zeigen verzerrte Formen, sind in Zerfall begriffen (offenbar tragen ihre Reste zur Bildung des „Detritus" bei); der Zelleib ist auffallend deutlich, maschig und vakuolig verändert, oft ebenfalls in körnigem Zerfalle begriffen.

Besonders schön zeigt sich die Veränderung der Muskulatur an solchen Stellen in guten Gieson-Präparaten. Wir sehen, daß die Muskelsubstanz ihren charakteristischen gelbbräunlichen Ton verloren hat und mehr schmutziggrau gefärbt ist. Von Muskelkernen ist nichts mehr zu sehen, sondern der ganze Raum

eingenommen von den — teilweise selber schon in Degeneration begriffenen — unregelmäßigen Kernformen. Die Membrana elastica ist an solchen Stellen oft auf weite Strecken unterbrochen.

Auch die bindegewebige Adventitia geht an diesen und den ihnen angrenzenden Bezirken eine seltsame Umwandlung ein: Die zum Teil ungeheuer hypertrophischen Bindegewebsbalken nehmen im Gieson-Präparat das Fuchsin nicht mehr so gut wie in normalen Verhältnissen an, werden bräunlich, schmutziggrau und verwandeln sich schließlich in eine glasige Masse, in welcher man die sich kreuzenden Fibrillenzüge oft noch ganz deutlich erkennen kann. Diese diaphanen, ganz hell graurötlich gefärbten Züge bilden stellenweise ein dickbalkiges Netzwerk, in dessen Maschen sich dichte Haufen hämatogener Elemente angesammelt haben.[1])

Zum Schlusse darf nicht ganz unerwähnt bleiben, daß zwei von unseren Fällen (Bp. und Kn.) an den Arterien der Basis das ausgesprochene Bild der Arteriosklerose darboten, wie es bei älteren Leuten so überaus häufig sich findet. Eine mehr oder weniger zirkumskripte intimale Neubildung mit besonders starker Vermehrung elastischer Fasern, Aufsplitterung der Membrana elastica interna und deutliche Zerfallserscheinungen im elastischen Gewebe kamen zur Beobachtung. Desgleichen fanden sich, besonders ausgesprochen im Falle Kn., die charakteristischen „Gefäßpakete“, wie sie Alzheimer[2]) von der Arteriosklerose und dem Altersblödsinn, auch der Paralyse angegeben hat. Herde mit schwereren Zerfallserscheinungen, eigentliche sog. „atheromatöse“ Partien, fanden sich dagegen nicht.

Möglicherweise steht mit diesem arteriosklerotischen Prozeß auch eine besonders bei Bp. auffallende Erkrankung der Gefäßmuskulatur in Zusammenhang, über welche wir in der Literatur keine Notizen aufzufinden vermochten. (Taf. XXV, Fig. 1.) Diese ist charakterisiert durch Zerfallserscheinungen im Protoplasma der Muskelzellen — es wird deutlich gefärbt, bildet grobe und feine Maschen, zeigt stellenweise feine, dunkel gefärbte Krümelchen —, durch schwere degenerative Veränderungen des Kernes: Abnahme der Färbbarkeit, Auftreten mehrerer nukleolen-

[1]) Die Vermutung, daß es sich hier etwa um Neumanns „fibrinoide Entartung des Bindegewebes“ handeln könne, welche Herr Geheimrat Arnold mir nahelegte, hat sich nicht bestätigt: gegenüber Weigerts Fibrinfärbung zeigen die beschriebenen Partien keine Reaktion.

[2]) l. c. S. 48.

artiger Körperchen in der Kernsubstanz, um die sich oft vakuolenartige, völlig farblose Räume bilden, Durchschnürung des Kerns in mehrere Stücke, deren jedes einen solchen lebhaft gefärbten Chromatinfleck zu besitzen pflegt; vor allem aber durch das Auftreten mit Anilinbasen sich sehr intensiv färbender Körnchen, die in charakteristischer Weise von den beiden Polen des Kerns sich oft weit in den protoplasmatischen Leib hinein erstrecken. Diese Körnchen sind anfangs sehr fein, krümelig, nehmen dann aber auffallend plumpe, stäbchenförmige Gestalt an. Im ungefärbten Präparat sind sie kaum aufzufinden, zeigen eine ganz hellgelbe Eigenfarbe.

Diese eigenartige Erkrankung findet sich bei Bp. in der ganzen Muscularis der Basisgefäße, ist aber in ihren äußersten Partien weitaus am stärksten ausgebildet.

Bei Kn. fand ich dasselbe Bild, aber weit weniger deutlich, an vereinzelten größeren Arterien hie und da in den äußersten Lagen der Muscularis, ebenso auch in den Basalarterien eines anderen Arteriosklerotikers. Auch die übrigen Zerfallserscheinungen in der Gefäßmuskulatur waren in den beiden letzten Fällen weit weniger ausgesprochen als bei Bp.[1])

Die diffusen Veränderungen in der Hirnrinde bei Meningitis tuberculosa haben, wie wir oben sahen, in Frankreich während der letzten Jahre viel von sich reden gemacht, ja: Leignel-Lavastine und Voisin gehen in ihrer zitierten Arbeit so weit, daß sie — wenn auch noch mit einiger Reserve — angeben, es habe sich ein gewisser Parallelismus zwischen dem klinischen Auftreten deliriöser Zustände und dem histologischen Nachweis veränderter Ganglienzellen nicht verkennen lassen.

In unseren Fällen, von denen zwei besonders hervortretende psychische Erscheinungen darboten, läßt sich über diffuse Veränderungen in der Hirnrinde nicht viel berichten. Bezüglich der Gefäßscheideninfiltration hörten wir bereits, daß sie im allgemeinen über die Pialtrichter nicht hinausgreift. Die sie bildenden Elemente sind vor allem Lymphozyten; vereinzelt findet

[1]) Ganz in gleicher Weise wie im Falle Bp. fand ich die erwähnte Gefäßmuskelerkrankung kürzlich bei einem in München zur Sektion gekommenen älteren Mann, bei dem eine tuberkulöse Meningitis offenbar längere Zeit bestanden hatte. Anamnestisch war — wie bei Bp — ein starkes Potatorium angegeben. In diesem Falle ließ sich zeigen, daß die beschriebenen Körnchen im Protoplasma der Muskelzellen sich mit Fettfarbstoffen darstellen lassen. Die inzwischen untersuchten Fälle von zerebraler Arteriosklerose und von Potatoren ließen die genannten Veränderungen vermissen. (Anmerkung bei der Korrektur.)



man Plasmazellen, sehr selten eine Mastzelle. Ausgebreitet sind dagegen bei Bp. und Kn. die vermutlich durch den arteriosklerotischen Prozeß bedingten Veränderungen der kortikalen Gefäße, welche sich vornehmlich durch das (öfters beschriebene) Zugrundegehen der Muscularis, eine „Diaphanisierung" der ganzen Gefäßwand charakterisieren. An manchen Stellen findet man auch in den Gefäßadventitien, besonders des Markes, die aus der Pia uns schon bekannten körnigen Massen in großen Mengen, welche mit Thionin sich lebhaft grün, mit Kresylviolett dunkel blaugrün färben.

Von einem diffusen Auftreten der — höchstwahrscheinlich mesodermalen — Stäbchenzellen [1]) ist in unseren Fällen nicht die Rede; ihr Verhalten am äußersten Rindensaume soll später erörtert werden.

Was die Veränderungen der ektodermalen Elemente anbelangt, so ergab auch bei ihnen das Suchen nach ausgebreiteteren Veränderungen ein wenig befriedigendes Resultat. Zwar finden sich in allen drei Fällen vereinzelte Stellen, wo Nervenzellen in größerer Anzahl zugrunde gegangen sind. Besonders häufig ist ein Zerfall der perinukleären Zellsubstanz; es bildet sich ein größerer „Hohlraum", in dem der mehr oder weniger veränderte Kern sich isoliert befindet. Auch ein vakuoliger Zerfall des Protoplasmas vom Rande aus wird beobachtet; gelegentlich kommt es zu größeren Lücken, welche von den kleinen, dunkelkernigen Gliazellen besetzt werden („Neuronophagie"). Die ektodermale Stützsubstanz zeigt an diesen Stellen ausgesprochene progressive Erscheinungen: der Zelleib wird deutlicher, der Kern größer, Chromatinärmer, es kommt zu einer Zentralisierung der chromatischen Substanz und damit zur Bildung eines oder mehrerer kernkörperchenartiger Gebilde. Gliamitosen wurden nicht beobachtet.

An einigen Stellen nimmt dieser entschieden als pathologisch zu bezeichnende Prozeß des Zugrundegehens des nervösen, des damit Hand in Hand gehenden Wucherns von gliösem Gewebe auch noch größere Dimensionen an. So sind z. B. bei F. und Bp. einzelne Inselwindungen, bei Kn. das Stirnhirn höhergradig verändert: die Gliawucherung in der Rinde hat zugenommen, die Ganglienzellen sind stärker zerfallen, und es kommt dadurch zu besonders schönen, „klassischen" Bildern der sog. Neurono-

[1]) Vgl. **Nißl** l. c. S. 298 ff. sowie **Alzheimer** l. c. S 49 ff. und die Abbildungen auf Taf. III.

phagie: nur noch eine kleine Sichel von färbbarer Substanz, vielleicht auch ein Häuflein charakteristischen Ganglienzellpigmentes ist erhalten; im übrigen ist aber der Zelleib ersetzt durch einen Haufen dicht aneinandergedrängter dunkelkerniger Gliazellen, welche in ihrer Lagerung oft noch die Konturen des früheren Ganglien-Zellkörpers einhalten. Natürlich finden sich an solchen Stellen dann auch zahlreiche Nervenzellen, an denen man die verschiedenen regressiven Veränderungen des Kernes, den Zerfall des Nucleolus etc. in seinen verschiedenen, interessanten Stadien verfolgen kann.

Doch die uns vornehmlich interessierende Frage, ob diese Veränderungen in — direktem oder indirektem — Zusammenhang mit dem meningitischen Prozesse stehen, muß einstweilen unbeantwortet bleiben. Zwar könnte das Auftreten stärkerer kortikaler Veränderungen in den Inselwindungen bei F. und Bp. für eine Beziehung zu den stärker entwickelten meningealen Entzündungserscheinungen sprechen; denn in beiden Fällen war die Knötchenbildung in der Pia gerade an diesen Stellen (von der Sylvischen Spalte aus) recht beträchtlich. Ebenso ist das starke Ergriffensein des Stirnhirns bei Kn., über dem wir eine recht erhebliche Verdickung und starke Infiltration der Pia konstatieren konnten, immerhin bemerkenswert. Doch fanden sich in allen drei Fällen andere Stellen mit sehr ausgebreiteten und intensiven meningealen Veränderungen ohne derartige Erscheinungen von seiten der Rinde, anderseits auch wieder mehr oder minder stark veränderte Rindengebiete, über denen die diffuse oder knötchenförmige Infiltration in der Leptomeninx nur eine sehr geringe war.

Sehr viel interessanter sind die Veränderungen in der Rinde dort, wo ein ausgesprochenes Übergreifen des meningealen Entzündungsprozesses statthat. Wie wir oben bereits hörten, kommt dieses häufiger von den zirkumskripten, knötchenförmigen Infiltrationen aus, sehr selten nur in diffuser Ausbreitung zustande und beschränkt sich stets auf die oberflächlichste Rindenschicht. Außer dieser Erscheinung wurden auch die zahlreichen kleinen Blutungen an vereinzelten Stellen (besonders an der Basis bei Bp. und Kn.) schon flüchtig erwähnt.

Um mit den letzteren zu beginnen, so fanden wir bei ihnen gelegentlich ein durchaus analoges Bild wie bei den beschriebenen zirkumskripten Gefäßwandinfiltrationen: an irgendeiner, mehr oder minder gut abgrenzbaren Stelle ist die Wand einer kleinen

Arterie von den schon erwähnten vielgestaltigen Kernen durchsetzt; zwischen diesen finden sich vereinzelte Kernreste von Lymphozyten und Leukozyten, und von der betreffenden Stelle aus scheint die mehr oder weniger ausgebreitete, immer aber nur auf den nächsten Umkreis des Gefäßes sich beschränkende Blutung in das Gewebe sich ergossen zu haben (Taf. XXXIII, a). Zwischen zahlreichen roten Blutkörperchen, deren fast völlig unveränderte Form uns anzeigt, daß wir es mit einem sehr jungen Prozesse zu tun haben, finden sich vereinzelte Lymphozyten, polymorphkernige und polynukleäre Leukozyten und dort, wo die geborstenen Gefäße auch „Makrophagen" in ihrem Lumen enthielten, vereinzelte dieser Elemente. Letztere sowohl wie die Leukozyten haben aber ihr normales Aussehen eingebüßt und geben neben ersten Erscheinungen der Kerndegeneration das Bild ausgesprochener Vakuolisation des Zelleibes. Sie sind dabei zwar im allgemeinen — schon durch die sehr verschiedene Größe — leicht voneinander zu unterscheiden, es finden sich aber auch vereinzelte Elemente, welche einer Differentialdiagnose größere Schwierigkeit bereiten.

Die Entscheidung, ob es sich an solchen intrazerebralen Stellen um die genannten, für akute und subakute Meningitiden offenbar charakteristischen Elemente oder um regressiv veränderte Gitterzellen handelt, scheint mir gegebenenfalls durchaus unmöglich zu sein. Bei unseren Fällen kam eine Bildung typischer Gitterzellen nirgends zur Beobachtung.[1])

Auch die Gliazellen gehen in der Umgebung dieser kleinen Blutungsherde, besonders wo sich diese an der äußersten Oberfläche der Rinde befinden, Veränderungen ein, welche ihre Erkennung nicht immer ganz leicht erscheinen lassen. Die schon normalerweise im sog. „zellfreien Rindensaum", besonders bei älteren Leuten, reichlich vorhandenen „spinnenförmigen" Gliaelemente, welche an Stellen ausgesprochener meningitischer Veränderung ganz besonders zahlreich sind, zeigen hier nämlich einen dunklen, offenbar geschrumpften Kern und ein von zahlreichen, größeren und kleineren Vakuolen durchsetztes Protoplasma, so daß man sie auf den ersten Blick wohl mit den oben beschriebenen Elementen verwechseln könnte; doch ist an den Stellen, wo zwischen den Vakuolen noch größere Mengen von Zelleibsubstanz erhalten sind, diese mehr diffus gefärbt als bei den aus den

[1]) Eine Beobachtung, die mit für die genannte Auffassung spricht, daß die erwähnten Blutungen ganz frisch sind.

Gefäßen gekommenen Zellen; besonders aber bemerkt man bei genauerer Betrachtung (eventuell mit ausgiebiger Benutzung der Blende), daß von dem scheinbar kugeligen, gegitterten Gebilde zahlreiche feine, geschlängelte Fortsätze ausgehen, welche über die Natur der betreffenden Elemente keinen Zweifel bestehen lassen. (Taf. XXIV, Fig. 52.)

Sehr ähnlich, nur noch erheblich komplizierter sind die Bilder dort, wo es zu zirkumskriptem oder diffusem Übergreifen der meningealen Infiltration auf die Rinde gekommen ist.

Stets findet sich hier eine sehr erhebliche Gliawucherung, die besonders bei der Meningitis tuberculosa der Kinder enorme Grade erreichen kann. Bei Anwendung von Anilinfarben lassen sich an den Zellen der ektodermalen Stützsubstanz die verschiedenen bekannten[1]) Zeichen der Proliferation an Kern und Protoplasma erkennen; sehr häufig kommt es zur Bildung größerer „Rasen". Die enorme Wucherung der Gliafasern läßt sich sogar in Alkoholpräparaten an diesen Stellen durch eine modifizierte Anwendung der Weigertschen (resp. Angladeschen) Färbungsmethode demonstrieren.

Auch im Gefäßapparat zeigen sich — wieder im kindlichen Gehirn weitaus am deutlichsten — weitgehende Proliferationserscheinungen: Mitosen in der endothelialen und adventitialen Haut, Sprossenbildung der Kapillaren, Ablösung adventitialer Elemente aus der Gefäßwand, die als (meist sehr große) „Stäbchenzellen" das Gewebe durchwandern.

Dazu kommen die zelligen Gebilde der infiltrierten Pia, welche wir oben bereits kennen gelernt haben: es handelt sich um die verschiedenen hämatogenen Elemente mit ihren mehr oder minder deutlich zur Schau getragenen Degenerationszeichen; außer ihnen dringen die vielgestaltigen, die meningealen Knötchen hauptsächlich zusammensetzenden Gebilde vereinzelt oder scharenweis in die Rinde vor; vereinzelte Fibroblasten, zum Teil hochgradig verändert, wuchern vor; die dunkelgekörnten, seltsamen Elemente aus den pialen Gefäßadventitien suchen einzudringen. Wenn nun die progressiv veränderten Elemente der Glia die oben beschriebenen Erscheinungen aufweisen, wo daneben die Stäbchenzellen den mannigfachsten Veränderungen unterliegen, wo ihre Kerne sich dunkler färben als normal und oft gebogene und eckige Formen annehmen, ihr Zelleib nach

[1]) Vgl. Alzheimer l. c. S. 71 und Taf. IX.

verschiedenen Richtungen deutlich sichtbare Fortsätze aussendet, wo endlich gar pyknotische Erscheinungen am Kern und ein Zerfall des Protoplasmas bei ihnen auftritt (wie z. B. an der Basis bei Kn. und im Kleinhirn bei Bp.), da ist es oft völlig unmöglich, in dem Durcheinander der Formen sich auszukennen, und es ist größte Zurückhaltung in der Deutung der einzelnen Elemente am Platze.

Auch die Veränderungen der nervösen Substanz an diesen schwer betroffenen Stellen sind von großem Interesse. Abgesehen davon, daß die Ganglienzellen hochgradige Degenerations- und Zerfallserscheinungen an Kern und Protoplasma aufweisen, finden wir hie und da, besonders an etwas tieferen Stellen der Rinde, wo Infiltration und Allgemeinerscheinungen zurücktreten, den Grenzen der Nervenzellen sich eng anschmiegende Körnchen von meist ziemlich gleichmäßiger Größe. Man könnte sie bei oberflächlicher Betrachtung wohl für Degenerationsprodukte des Zellleibs halten, doch zeigt genauere Untersuchung, daß sie überall da, wo eine Ganglienzelle angeschnitten ist, um die Schnittfläche herum zu einem Ringe sich anordnen, und daß sie, besonders dort, wo der Spitzenfortsatz kleine Äste abgibt, feinste Spitzchen in die umgebende graue Substanz aussenden. Besonders deutlich ist die Lage dieser Körnchen, die gelegentlich zu etwas größeren Gebilden konfluieren, an abgetrennt zwischen den Nervenzellen liegenden Protoplasmafortsätzen zu sehen. Es darf wohl nach dem, was wir über den feineren Aufbau der eigentlich nervösen Substanz mehr ahnen als wissen, als höchst wahrscheinlich ausgesprochen werden, daß wir es bei diesen Gebilden mit degenerierten Resten perizellulärer Strukturen, etwa der Achsenzylinder-Endknöpfe Auerbachs oder der Golgi-Netze, zu tun haben.

Zum Schlusse mögen noch zwei — nicht bei einem unserer drei vornehmlich studierten Fälle zur Beobachtung gekommene — Bilder besprochen werden, bei welchen es sich um ausgesprochene enkephalitische Veränderungen handelt. Das eine Präparat (Taf. XXXV), über dessen Herkunft ich leider keine Angaben machen kann (es stammt aus einem histopathologischen Kurse bei Herrn Geheimrat Arnold), zeigt uns um eine Kleinhirnwindung eines Kindes eine kolossale diffuse Infiltration der Pia mit multipler Knötchenbildung, ein stellenweise die Körnerschicht erreichendes Übergreifen dieser letzteren, ein geringeres der diffusen Infiltration auf die Hirnsubstanz, eine weit in die Rinde, stellenweise auch in das Mark hinein sich erstreckende

Gefäßscheideninfiltration. An den Stellen, wo die meningealen Knötchen auf die Rinde übergreifen, dringen scharenweise typische Gitterzellen in die Hirnsubstanz ein; welcher Herkunft diese sind, ob sie speziell von den auch hier in den Meningen sehr zahlreichen, von uns oben eingehend studierten Elementen („Makrophagen") abstammen, ist an dieser Stelle nicht zu entscheiden. Wahrscheinlich ist es allerdings, da an anderen Stellen, wo in der Pia eine mehr diffuse Infiltration besteht, die „Makrophagen" mit allen ihren eigentümlichen Kennzeichen massenhaft einwandern.

In den weniger irritierten Partien der Rinde finden sich gewucherte Gliaelemente und zahlreiche Stäbchenzellen, teilweise in typischen, teilweise in sehr seltsamen Formen. Im Mark kommen mehrere größere und kleinere Partien zur Beobachtung, in denen die Gefäße dicht infiltriert sind; sehr zahlreich finden sich Plasmazellen in den Scheiden. In der Umgebung dieser infiltrierten Gefäße ist die Neuroglia in starker Proliferation begriffen; stellenweise haben sich die bekannten Gliarasen gebildet; Mitosen sind selten. Außerdem kommt es zu weitgehenden nekrobiotischen und nekrotischen Veränderungen in der ektodermalen Stützsubstanz, die bis zu einem völligen körnigen Zerfall der Zelleiber führen können. Das ganze Mark ist an diesen Stellen durchsetzt von zahlreichen Gitterzellen; vereinzelt finden sich auch schöne Fibroblasten (Taf. XXXVII).

Das andere Präparat (Taf. XXXVI) stammt von einem fünfjährigen Mädchen, welches in der hiesigen Luisenheilanstalt mit einer in etwa 14 Tagen zum Tode führenden, sofort schwer einsetzenden Meningitis tuberculosa zur Beobachtung kam.[1]) Hier handelt es sich um eine noch ausgebreitetere, viel frischere Enkephalitis über einigen Windungen des Stirnhirns, welche bei der Sektion makroskopisch verborgen blieb. Neben starker Pialinfiltration, die stellenweise fast ausschließlich aus „Makrophagen" gebildet wird, fällt uns schon bei schwacher Vergrößerung in der Rinde vor allem der völlige Verlust des normalen Zellschichtenbildes und die starke allgemeine Infiltration der Scheiden größerer Gefäße ins Auge. Durch genauere Untersuchung erfahren wir, daß es sich bei der letzteren vornehmlich um Lymphozyten handelt, denen vereinzelte Plasmazellen bei-

[1]) Für Überlassung des mir sehr wertvollen Materials sage ich meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Hofrat Vierordt, auch an dieser Stelle meinen ergebensten Dank.



gesellt sind. Die Gefäßendothelien sind protoplasmareich, haben auffallend große, dicht aneinandergereihte Kerne; hie und da finden sich Mitosen; sehr deutliche Gefäßsprossenbildungen kommen zahlreich zur Beobachtung. Vereinzelt trifft man oft ohne Beziehung zu einem Gefäße stehende große, fibroblastenartige Zellen, welche in ihrem Aussehen sprossenden Kapillarendothelzellen gleichen. Übrigens sind auch die adventitiellen Elemente in starker Proliferation begriffen; man sieht stellenweise schöne Mitosen unter ihnen.

Außer diesen bekannteren Elementen fanden sich in dem erwähnten Falle Gebilde besonderer Art, welche hier wenigstens kurz erwähnt werden sollen. Es sind das offenbar zur Gefäßadventitia in Beziehung stehende Zellen mit kaum sichtbarem Leib und einem relativ kleinen, dunklen Kern. Letzterer läßt eine Kernmembran häufig vermissen, wird dann gebildet von einer Anzahl fast gleichgroßer, tiefdunkel sich färbender Körnchen, welche sich in einer mittelstark tingierten Grundsubstanz befinden. Auch diese Zellen verlieren häufig ihre Beziehungen zur Gefäßwand, finden sich hie und da — meist vereinzelt — frei in der Rinde. (Vgl. Taf. XXV, Fig. 2.)

Eingewanderte „Makrophagen" lassen sich zahlreich in allen Schichten der Rinde nachweisen. Meist sind sie sehr unregelmäßig gestaltet und vakuolig verändert, oft nur an ihren zelligen Einschlüssen zu erkennen; nicht selten ist es aber auch völlig unmöglich, die Differentialdiagnose zwischen ihnen und Fibroblasten (resp. frei wuchernden Endothelzellen) zu stellen. (Vgl. Taf. XXIV, Fig. 42—45, 49—51.)

Geradezu erstaunlich sind die Proliferationserscheinungen an den Gliazellen. Es finden sich große, protoplasmareiche Elemente mit gewaltigen Kernen, in denen der Chromatingehalt sehr beträchtlich zugenommen hat. Bildung oft sehr großer Rasen ist nicht selten. Mitosen in allen Stadien finden sich unter den Gliazellen ungeheuer zahlreich; gelegentlich kam auch ein Bild von „Neuronophagie" zur Beobachtung, in welchem eine der um die zugrundegegangenen Ganglienzellen versammelten Gliazellen sich in Mitose befand. Regressive Veränderungen an gliösen Geweben konnte ich nicht bemerken.

Von Ganglienzellen sind in den hauptsächlich betroffenen Gebieten nur noch dürftige Reste übriggeblieben.

Wir sind am Schlusse unserer Untersuchungen; kurz rekapitulierend sei noch einmal hervorgehoben:

Der bei der tuberkulösen Meningitis sich abspielende Prozeß ist im allgemeinen streng auf die Pia mater und ihre Gefäße beschränkt, ist der Ausdruck dort einsetzender Irritationen. Die Hirnrinde (ebenso das Rückenmark, wie z. B. der oben erwähnte [1]) Fall von Gunsser und die schöne Beobachtung von Hensen [2]) lehrt, — mir standen bisher keine Präparate derart zu Gebote —) kann auf doppelte Weise betroffen werden: Die zirkumskripten knötchenförmigen, seltener die diffusen Infiltrationen der Pia können die Schranken zwischen mesodermalem und ektodermalem Gewebe durchbrechen und zu einer Infiltration des äußersten Rindensaumes mit mannigfaltigen mesodermalen Elementen Anlaß geben, auf den die Rinde mit Proliferation ihres ektodermalen Stützgewebes, mit Degenerationserscheinungen in diesem und in den Nervenzellen antwortet. Im allgemeinen halten sich diese Prozesse auf die äußerste Rindenschicht beschränkt; wo die Veränderungen tiefer dringen, dürfte es zu der von Chantemesse ausführlich beschriebenen „méningite en plaques" der Franzosen komme. [3])

Außer dieser einfachen Infiltration wird bekanntlich das Übergreifen eigentlicher Tuberkel von der Pia auf die Rinde gelegentlich beobachtet.

Wo Hämorrhagien in der Rinde sich finden, scheint es im allgemeinen zu stärkeren Reizerscheinungen nicht zu kommen.

Wenn wir für die bisher genannten Veränderungen eventuell den Namen der „Periencephalitis" (Perimyelitis) gelten lassen können, so sind doch etwas durchaus anderes die Fälle ausgesprochener, weitergehender Veränderungen in der Substanz des Zentralnervensystems, wie wir sie soeben in den an zwei Kindern erhobenen Befunden kurz kennen gelernt haben. Sie sind als eigentliche „diffuse Encephalitis" (im Gegensatz etwa zu der „zirkumskripten Encephalitis tuberculosa", dem intrazerebralen Tuberkel!) zu bezeichnen.

Wo wir — wie stellenweise bei unseren drei Fällen — bei Fehlen der Gefäßinfiltration mehr oder weniger ausgesprochene

---

1) S. S. 263.

2) „Üb. Meningo-Myelitis tuberculosa". Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde, Bd. 21. 1902.

3) Bei den veränderten „Gliaelementen", welche Chantemesse — wie wir oben (S. 261) sahen — bei diesen Prozessen ausführlich beschreibt, handelt es sich offenbar um typische Gitterzellen. Vermutlich sind sie auch dort aus den für die meningitischen Prozesse charakteristischen Gebilden hervorgegangen, deren Vorkommen in der obersten Rinde er S. 341 angibt („ces plaques de protoplasma à noyaux multiples qui ont été décrites par Tigges et Hayem").

Degeneration der nervösen Elemente mit gleichzeitiger Proliferation der ektodermalen Stützsubstanz antreffen, ist der Ausdruck einer „Encephalitis“ durchaus nicht am Platze. Wenn man will, ließe sich hier von dem für die pathologische Anatomie bereits gelegentlich in diesem Sinne angewendeten, von den Klinikern geprägten Ausdruck einer „Encephalopathie“ Gebrauch machen: wir könnten etwa von einer „Encephalopathia tuberculosa“ oder allgemeiner von einer „Encephalopathia meningitica“ sprechen. Doch scheint uns auch ein solcher Name erst dann berechtigt zu sein, wenn aus neuen, ausgedehnten Experimenten, bei denen auf die feineren histopathologischen Details der größte Nachdruck zu legen wäre, mit Sicherheit hervorgeht, daß derartige Veränderungen als Folgeerscheinungen der Meningitis, respektive als verursacht durch ihre Erreger und deren Gifte aufzufassen sind. Für derartige Untersuchungen wären die von Armand-Delille angewandten Methoden zu benutzen, aus deren Anwendung sich gewiß Resultate von weitgehender Bedeutung gewinnen ließen.

Es ist mir eine sehr liebe Pflicht, an dieser Stelle Herrn Professor Nißl für die Anleitung und Unterweisung, welche er mir in seinem Laboratorium so überaus reichlich hat zuteil werden lassen, sowie meinen hochverehrten Lehrern Herrn Geheimrat Arnold und Herrn Professor Bonhoeffer für das meiner Arbeit freundlichst entgegengebrachte Interesse meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Leitsätze.

1. In keinem unserer drei Fälle von Meningitis tuberculosa ist es zur Entwicklung „klassischer“ Tuberkel gekommen.
2. Bei Meningitis tuberculosa (wie auch bei anderen akuten Meningitiden) tritt eine Zellart („Makrophagen“) in Menge auf, welche den typischen „Gitterzellen“ des zentralen Nervensystems nach ihrem biologischen Verhalten analog ist, morphologisch aber sich von ihnen

(in ihren charakteristischen Formen) unterscheidet.

3. Eine Teilnahme der pialen Gefäßwände ist in Form einer diffusen Infiltration, in unseren Fällen evident. (? „Arteriitis tuberculosa“ der Autoren?)
4. Außer dieser wurden zirkumskripte Infiltrationsherde in manchen Arterienwänden gefunden, welche durch nekrotischen Zerfall der infiltrierenden Elemente charakterisiert sind, und dort, wo sie sich in Gefäßen der äußersten Rinde finden, zu Hämorrhagien zu führen scheinen.
5. Der piale Entzündungsprozeß zeigt in unseren Fällen keine Neigung, sich auf das Hirngewebe fortzusetzen; wo ein Übergreifen an Stellen besonders starker diffuser oder zirkumskripter („knötchenförmiger“) Infiltration der Pia zur Beobachtung kommt, bleibt dieses auf die äußerste Rindenschicht beschränkt.
6. Vereinzelt finden sich Partien veränderten ektodermalen Gewebes ohne Beteiligung der Gefäße auch in tieferen Rindenschichten; ob sie auf den meningitischen Prozeß zu beziehen sind, muß einstweilen unentschieden bleiben.
7. Von diesen Formen der tuberkulösen Meningitis sind jene Formen histopathologisch streng zu trennen, bei welchen sich diffuse „encephalitische“ Veränderungen entwickeln (zwei Beobachtungen bei Kindern im Anhang).

Tafelerklärung.

Tafel XXIV.

Veranschaulicht die „Makrophagen" in ihren sehr mannigfaltigen Formen aus dem Gefäßlumen, der Gefäßwand und der Pia. Makrophagen und ihnen ähnliche Elemente (Leukozyten, Lymphozyten, Fibroblasten, progressiv und wieder regressiv veränderte Gliazelle aus der Hirnsubstanz). Alle Bilder der Tafel sind bei Leitzscher Ölimmersion $^1/_{12}$, Okular III gezeichnet.

Fig. 1—4. Intravaskuläre Ausgangsformen der Makrophagen.

Fig. 5—8. Zwischen Membrana elastica und der abgehobenen Intima befindliche Elemente, zum Teil mit langgestrecktem Zelleib.

Fig. 8. Ein Makrophage, eine Plasmazelle mit beginnender Vakuolisation des Zelleibs enthaltend.

Fig. 9—20. Makrophagen aus der Pia, die verschiedenen Kernformen illustrierend. Sehr deutlich ist bei manchen Elementen (z. B. Fig. 9—11, 14, 17, 20) die Sonderung des Zellprotoplasmas in einen inneren, helleren Teil und einen dunkleren, körnigen Saum. In Fig. 12, 15, 19 findet sich je ein aufgenommener Zellrest.

Fig. 21, 22. Mitosen von Makrophagen (Fall Bp., Pia).

Fig 23—29. Verschiedenartige Einschlüsse innerhalb der Makrophagen.

Fig. 23. Degenerierte Plasmazellen und Rest eines Leukozytenkernes (?) innerhalb eines intravaskulären Elementes, dessen eigener Kern im Schnitte nicht getroffen ist.

Fig. 24. Rest eines Lymphozyten- und eines Leukozytenkernes innerhalb eines Makrophagen.

Fig. 25. 2 Plasmazellen mit hellen, gequollenen Kernen, 4 degenerierte Lymphozyten, 2 eigene Kerne des Makrophagen (rechts).

Fig. 26. Eigenkern des Makrophagen rechts; in angedeuteten Hohlräumen ein degenerierter Lymphozyt und eine Plasmazelle. Außerdem sind noch zwei Häufchen von Kerntrümmern (vermutlich Lymphozytenkernreste) in dem Element enthalten.

Fig. 27. Zwei Leukozytenreste in deutlichen Vakuolen des Makrophagen-Zelleibes.

Fig. 28. Eine Plasmazelle und ein degenerierter Lymphozyt im Makrophagen; der Eigenkern des Elements (oben, etwas rechts) ist nur angeschnitten.

Fig. 29. Sehr reichliche Kernreste in einem großen Makrophagensack.

Fig. 30—39. Degenerationsformen von Makrophagen.

Fig. 30. Kleines Element mit großem, dunklem Kern aus der Pia, nahe einem Knötchen (Fall F.).

Fig. 31. Beginnende Vakuolisation des Zelleibs.

Fig. 32. Schrumpfung und Hyperchromatose der Kerne, körniger Zerfall des Protoplasmas vom Rande her.

Fig. 33. Kernhyperchromatose; einige dunkle Körner (wohl Degenerationsprodukte des eigenen Zelleibes) im Protoplasma.

Fig. 35—39. Fortschreitende Vakuolisation des Zelleibs mit gleichzeitiger Hyperchromatose des Kernes.

Fig. 40, 41. Makrophagen aus der Basis von Bp. an einer Stelle, wo die diffuse Pialinfiltration auf die Hirnsubstanz übergegriffen hat.

Fig. 42—45. Makrophagenähnliche Elemente aus der Rinde des Falles von Meningo-Encephalitis tuberculosa (S. 91 f).

Fig. 46—48. Drei Elemente aus der Basis von Bp., in der Nachbarschaft eines Gefäßes.

Fig. 46, 47. Vermutlich degenerierte Lymphozyten.

Fig. 48. ? Leukozyt. ? Makrophage.

Fig. 49—51. Fibroblastenähnliche Elemente aus der Rinde des Falles von Meningo-Encephalitis tuberculosa.

Fig. 52. Proliferierte, dann degenerierte Gliazelle aus der Basis von Bp., nahe einer Blutung. Man beachte die vier feinen Ausläufer, welche das Element als gliös dokumentieren.

Fig. 53, 54. Ansammlung der Makrophagen zu riesenzellähnlichen Klumpen in der Pia des Falles Bp. In Fig. 54 ist an manchen Stellen eine offenbare Konfluenz des Zelleibes eingetreten.

l. Lymphozyt, *lk.* Leukozyt; *fbl.* Fibroblast.

Tafel XXV.

Eigentümliche Gefäßmuskelerkrankung. Pigmentzellen, Fibroblasten, Riesenzellbildung aus der Pia. Kernformen aus der Rinde bei übergreifender Pialinfiltration und bei Meningo-Encephalitis tuberculosa eines Kindes. Alle Figuren sind mit Leitzscher Ölimmersion $^1/_{12}$, die Fig. 1. u. 5 mit Okular I, die übrigen mit Okular III gezeichnet.

Fig. 1. Durchschnitt durch die Wand einer erkrankten Arterie. *a.* Lumen, *b.* Membrana elastica interna, *c.* Muscularis, *d.* Beginn der Adventitia (2 Adventitiazellen). Das Protoplasma der Muskelzellen ist vakuolisiert, enthält an manchen Stellen, zumal an den Polen der Kerne, dunkle, körnige oder mehr stäbchenförmige Einlagerungen. Die Kerne zeigen zum Teil weitgehende Veränderungen in der oben (S. 84 f.) beschriebenen Weise. Die braunen Körnchen im Lumen sind Formol-Niederschläge.

Fig. 2. Körnige Adventitialzellenkerne aus der Rinde des Falles von Meningo-Encephalitis tuberculosa. *a.* Im Kapillarverbande (*end.* = Endothelzellen), *b.*—*e.* frei im Gewebe.

Fig. 3. Längs und quer getroffene Pigmentzellen aus der Pia des Kleinhirns von Bp.

Fig. 4. Fibroblastenformen aus der Pia. *a.* Kernhypertrophie. *b.*—*f.* Mannigfache Kernformen. *g.* Beginnende Zerfallserscheinungen im Protoplasma. *h.*—*k.* Krümelige Zerfallsprodukte im Zelleib von Fibroblasten.

Fig. 5. Kernanhäufung in den pialen Belegzellen bei Bp. („Riesenzellen"-Bildung.)

Fig. 6. Mannigfaltige Kernformen von einer Stelle, wo der piale Infiltrationsprozeß zirkumskript auf die Rinde übergreift (Fall F., Detail aus Tafel XXIX). *l.* Lymphozyt, *lk.* Leukozyt.

Erklärung der Photographien.

(Tafel XXVI—XXXVII.)

Technische Bemerkung: Die Photographien auf Tafel XXVIa, XXXa und b, XXXIII a und b, XXXIVa und b, XXXVIIa wurden mit der Zeißschen C.-Linse, dem Projektionsokular II und einem Objektabstand von 2 m, die Photographien auf Tafel XXVIb, XXVIIa und b, XXIX, XXXI, XXXII, XXXV, XXXVI mit dem Objektiv A.A., dem Projektionsokular II und einem Objektabstand von 3 m, die Photographie auf Tafel XXVIII endlich ohne Okular, sonst wie die letzteren aufgenommen. Wir benutzten bei allen Aufnahmen den gewöhnlichen mikroskopischen Kondensor, zwei Zettnowsche Lichtfilter. Die Entfernung der Vorderlinse betrug stets 43,4 cm.

Tafel XXVI.

A. Makrophagen-Infiltration in der Pia von Bp. (Zelloidin. Thionin). Die Abgrenzung eines dunklen Saumes von einem helleren Endoplasma ist bei den meisten Elementen recht deutlich. Unten links eine zweikernige Zelle, unten rechts zwei Jugendformen von Makrophagen (*J. M.*) *Plz.* Plasmazellen; *Lz.* Lymphozyt

B. Zellknötchen, der Außenwand einer Pialarterie aufsitzend. Fall Bp. (Zelloidin. Thionin.) Die Arterie ist flach angeschnitten. Bei *L.* sieht man das Lumen. *End.* Endothel, reichliche dunkelkörnige Niederschläge (Formolfixierung!) enthaltend. *m.* Muscularis, *a.* Adventitia. Das Knötchen sitzt in der Gabel zweier Arterienäste. Seine Beziehungen zu der — in seiner Nachbarschaft zellreichen, infiltrierten — Adventitia treten deutlich zutage. Am Rande des Knötchens (rechts oben im Präparat) mehrere „Makrophagen". Im Zentrum langgestreckte und gebogene Kernformen, beginnende Nekrose anzeigend.

Tafel XXVII.

A. Piales Knötchen mit starker zentraler Nekrose. Fall Bp. (Zelloidin. Thionin.) Reichlich Makrophagen in der Peripherie. Bei *d. M.* ein degenerierter (vakuolisierter) Makrophage.

B. Übergreifen eines pialen Knötchens auf die äußerste Rinde. (Links Pia, rechts Rindenoberfläche.) Fall F. (Zelloidin. Thionin.) *Rz.* Riesenzelle. Im zellarmen Rindensaume deutliche Gliazelleiber (*Glz*); einzelne überwandernde stäbchenzellenartige Gebilde (*Stbz.*).

Tafel XXVIII.

Konglomeratknötchen aus der Pia, in der Tiefe zwischen zwei Windungen gelegen. Fall Bp. (Zellodin. Toluidinblau). *art.* Arterie.

Nekr. nekrotische Partie. *Pt.* Pialtrichter, von dunkelkernigen Elementen (Lymphozyten) infiltriert.

Tafel XXIX.

Übergreifen der pialen Infiltration auf den zellarmen Rindensaum. (Links Pia, rechts Rindenoberfläche.) Fall F. (Paraffin.-Kresylviolett.) *P.* Grenze der pialen Infiltration. *Art.* Arterie, innerhalb eines artefiziellen Schrumpfraumes (*S.*), dem Rindensaum anliegend. In die Rindensubstanz ergießt sich ein Schwarm von Zellen mit sehr unregelmäßig gestalteten, meist langgestreckten Kernen. *Lk.* Leukozyt. *Glz.* Gliazelle.

Tafel XXX.

A. Übergreifen der diffusen Pialinfiltration auf die Rindenoberfläche. (Unten infiltrierte Pia, oben Rinde; die punktierte Linie deutet die Grenze zwischen beiden an.) Fall Kn., Basis. (Zelloidin. Thionin.) *P.* Pialgrenze. *Pz.* Pigmentzelle (vgl. Taf. XXV, Fig. 3.) *Glz.* Gliazelle. *Mk.* Makrophage.

B. Zirkumskripte Abhebung des Endothels in einer größeren Pialarterie durch Makrophageninfiltration. Fall Bp. (Zelloidin. Thionin.) Bei *L.* zwei Makrophagen im Lumen der Arterie. *End.* Endothel. *Er.* Erythrozyten innerhalb der abgehobenen Partie. *El.* Lamelle der Membrana elastica interna. Zwischen *End.* und *El.* starke Zellansammlung, großenteils aus vakuolig degenerierten Makrophagen bestehend. *Msc.* Muscularis. *M.* Makrophage in der — dicht infiltrierten — adventitialen Lymphscheide.

Tafel XXXI.

Starke Infiltration der basalen Pia (nahe dem Eingange der Sylvischen Spalte bei Kn. (Zelloidin. Thionin). In allen Gefäßschnitten ist eine mehr oder minder weitgehende Abhebung des Endothels deutlich; zwischen der Intima (*End.*) und der übrigen Gefäßwand haben sich zahlreiche zellige Elemente (meist Makrophagen, unter ihnen Plasmazellen und vereinzelte Lymphozyten) angesammelt. Das Lumen *L.* des — nur noch teilweise zur Darstellung gebrachten — Gefäßes rechts unten im Bilde ist auf einen schmalen Spalt reduziert; die gesamte Zellmasse, auch die durch *M.* angedeutete Makrophagengruppe, befindet sich zwischen Endothel und Elastica. *N.* nekrotische Partie in der pialen Infiltration.

Tafel XXXII.

Alte fibröse Meningitis mit frischer Zellinfiltration. Fall Kn.; Stirnhirn. (Zelloidin. Thionin.) Infiltration der Saftbahnen innerhalb der fibrösen Schwarte mit lymphozytären Elementen, welche großenteils Zerfallserscheinungen zeigen. Oben im Präparat: Duraler Saum der Pia; unten: zerebraler Rand derselben, vom Rindensaum, der nicht mit dargestellt ist, durch eine artefizielle Lücke getrennt.

Tafel XXXIII.

A. Kleine Blutung in einem Teil der basal gelegenen Rinde von Bp. (Zelloidin, Eisenhämatoxylin — van Gieson.) Bei *D.* ist die Wand der doppelt angeschnittenen Arterie von einigen un-

regelmäßig gestalteten Kernen durchsetzt. Um die Gefäßschnitte zahlreiche ausgetretene Erythrozyten.

B. Aus derselben Gegend wie a. Fibrinfärbung nach Weigert. (Zelloidin. Alkoholfixierung.) Man sieht, wie die ganzen Gefäßwände von grobmaschigen Fibrinnetzen ausgekleidet sind, und wie die Fibrinfäden an manchen Stellen, besonders deutlich bei *f*, in das zirkumvaskuläre Gewebe hinaustreten. *B.* Blutung.

Tafel XXXIV.

A. Dasselbe wie XXXIII, b. Oben Arterie; unten Vene, letztere ohne Fibrin. Keine Blutung in die Umgebung.

B. Verästelte Pigmentzelle in der Pia des Kleinhirns (links durale, rechts zerebrale Seite der Pia). Fall Bp. (Zelloidin. Kresylviolett.) *M.* Muscularis einer größeren Pialarterie. *L.* Lumen. *End.* Endothel. *A.* Adventitia. *Pz* Pigmentzelle, sehr unregelmäßig gestaltet, bei *K.* der (in der gewählten Einstellung durch Pigmentschollen verdeckte) Kern.

Tafel XXXV.

Weitgehendes Übergreifen starker Pialinfiltration auf die Kleinhirnrinde in einem Falle von Meningitis tuberculosa bei einem Kinde. (Zelloidin. Thionin. Formolfixierung.) *Art.* Pialarterie (*L.* Lumen), deren Adventitia von dunkelkernigen Rundzellen dicht durchsetzt ist. Die Infiltration greift herdförmig, im Zentrum nekrotisierend auf die Kleinhirnrinde über. Im angrenzenden Rindengewebe sehr reichliche stäbchenförmige Elemente, größtenteils zur Neuroglia, vereinzelt aber auch zu Nißls „Stäbchenzellen" gehörig. *P.* Purkinjesche Zellen. *K.* Körnerschicht.

Tafel XXXVI.

Encephalitis tuberculosa bei einem Kinde von 5 Jahren. (Zelloidin. Kresylviolett. Formolfixierung.) Rechts im Bilde die Pia, links die Hirnsubstanz. Starke Gefäßwucherung und -neubildung. Zahlreiche Makrophagen (*Mk.*) in den oberflächlichen Rindenschichten. *Stbz.* Stäbchenzellen, zum Teil in naher Beziehung zur Gefäßwand stehend. *Glz.* gewucherte Gliazellen. *Mt.* Gliamitose. *Gglz.* Reste von Nervenzellen, zum Teil dicht umgeben von den vermehrten Trabantzellen.

Tafel XXXVII.

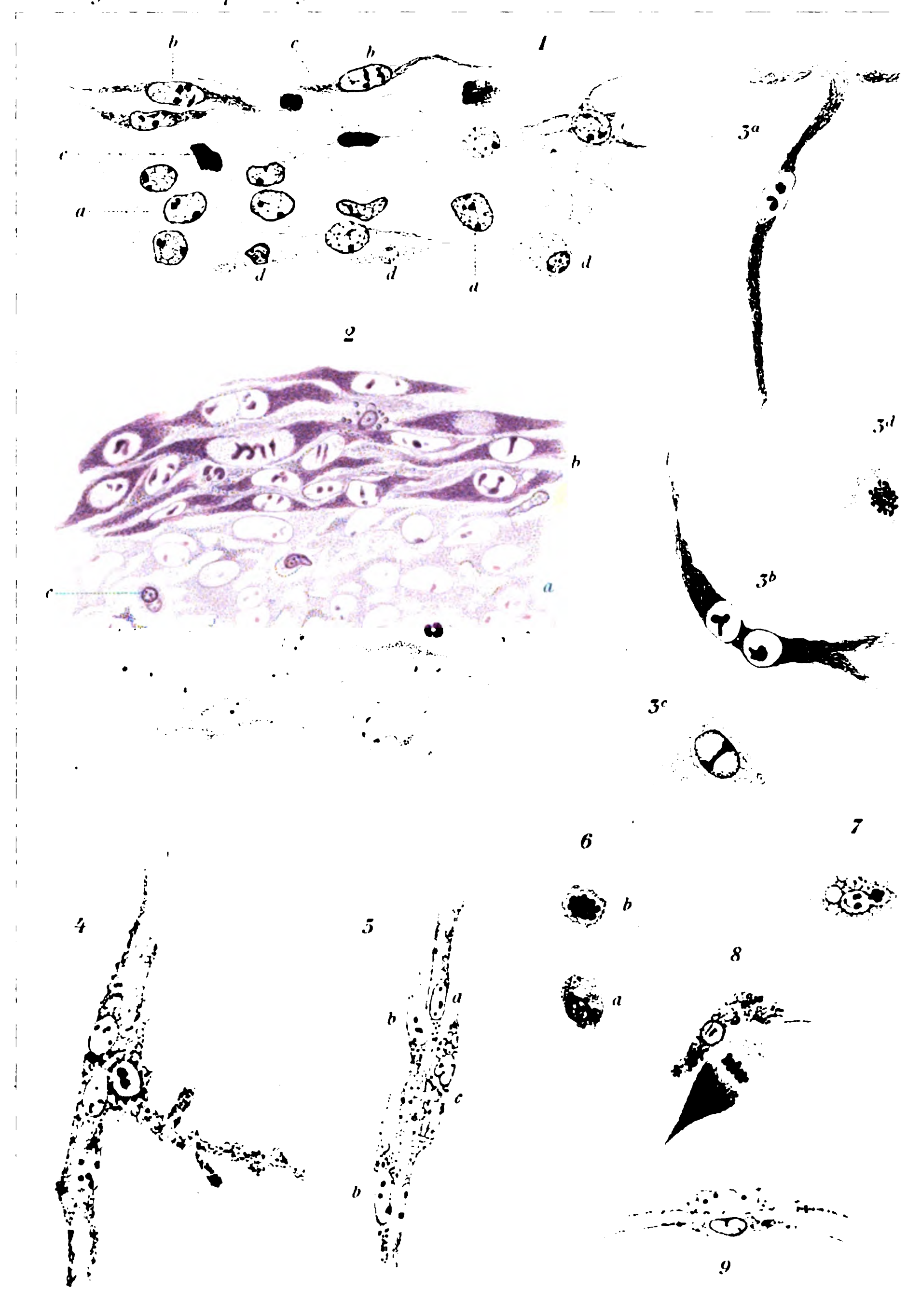
Enzephalitischer Herd aus dem Kleinhirnmark von demselben Falle wie XXXV. (Zelloidin. Thionin. Formol.) Rechts im Bilde ein schräg getroffenes Markgefäß, in dessen Lumen bei *D. Mk.* zwei hochgradig degenerierte Makrophagen. Im angrenzenden Gewebe stark gewucherte (teilweise auch wieder regressiv veränderte) Gliazellen (*Glz.*), vereinzelte Fibroblasten (*Fbl.*) und gitterzellenähnliche Gebilde (*Gz.* — ? Makrophage ?).

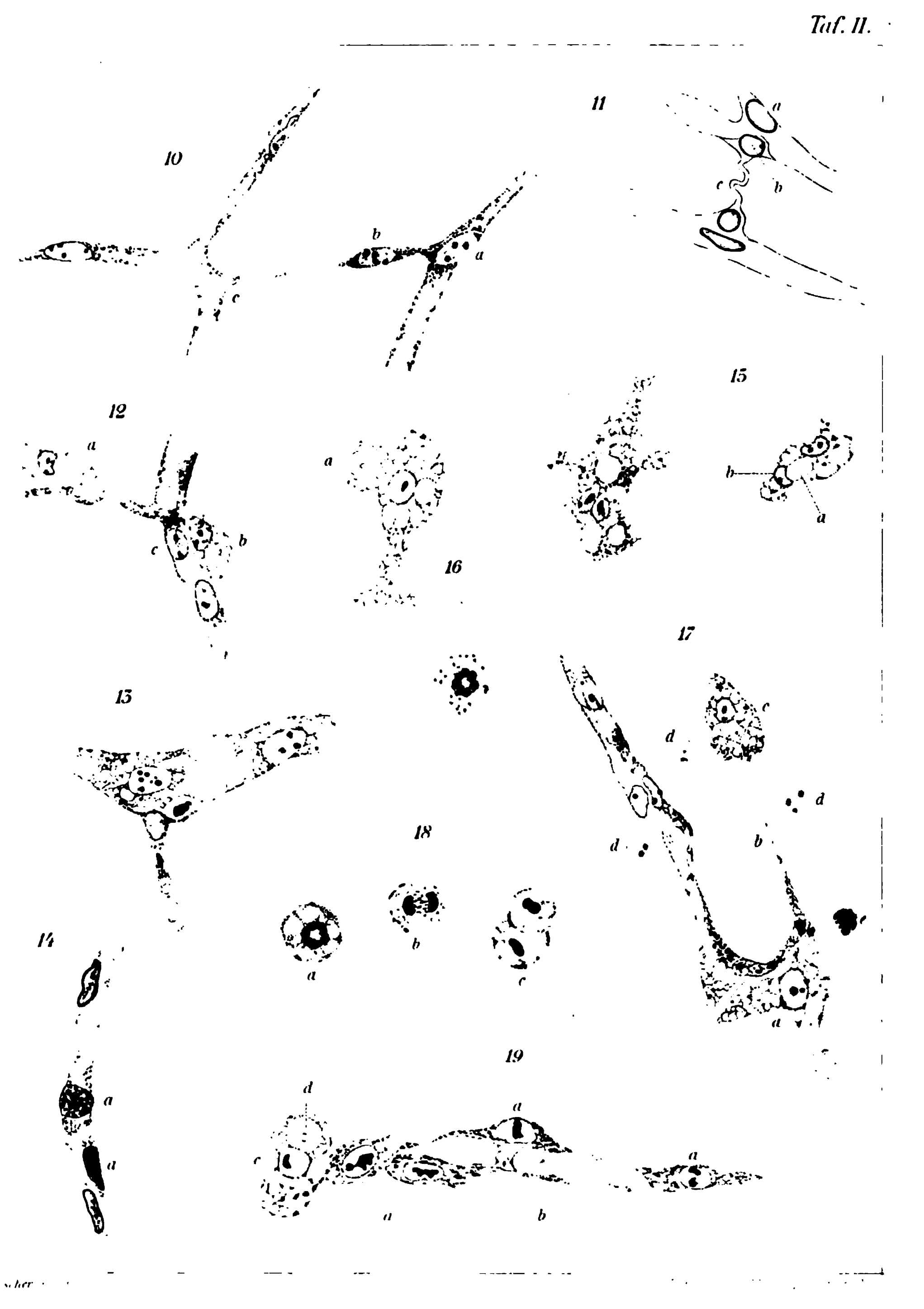
Druck der Engelhard-Reyherschen Hofbuchdruckerei in Gotha.

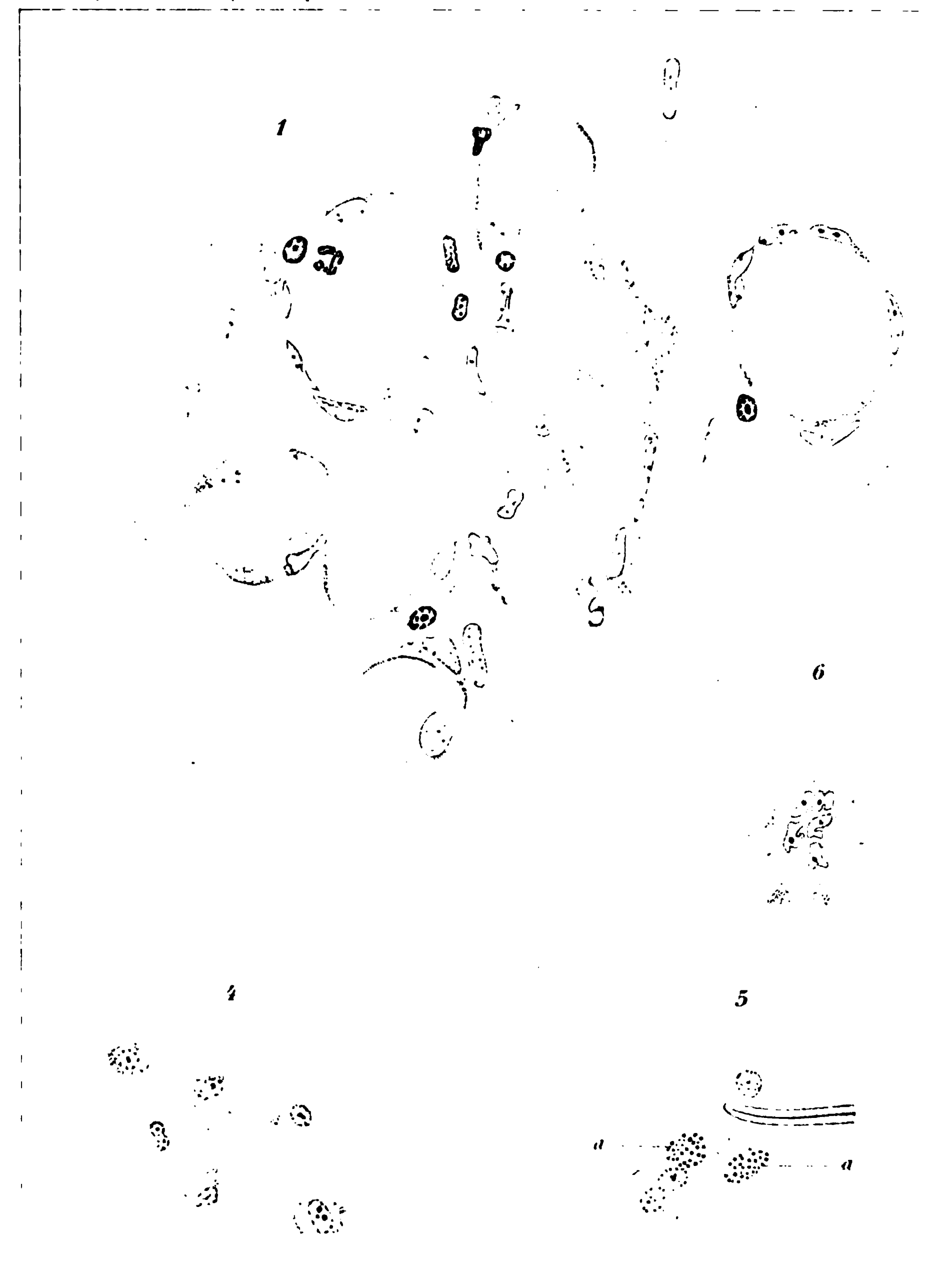

1
a
b
3
2
c
5
6
7
8
b
a
4
d
c
9
b
c
d
g
10
a
e
f

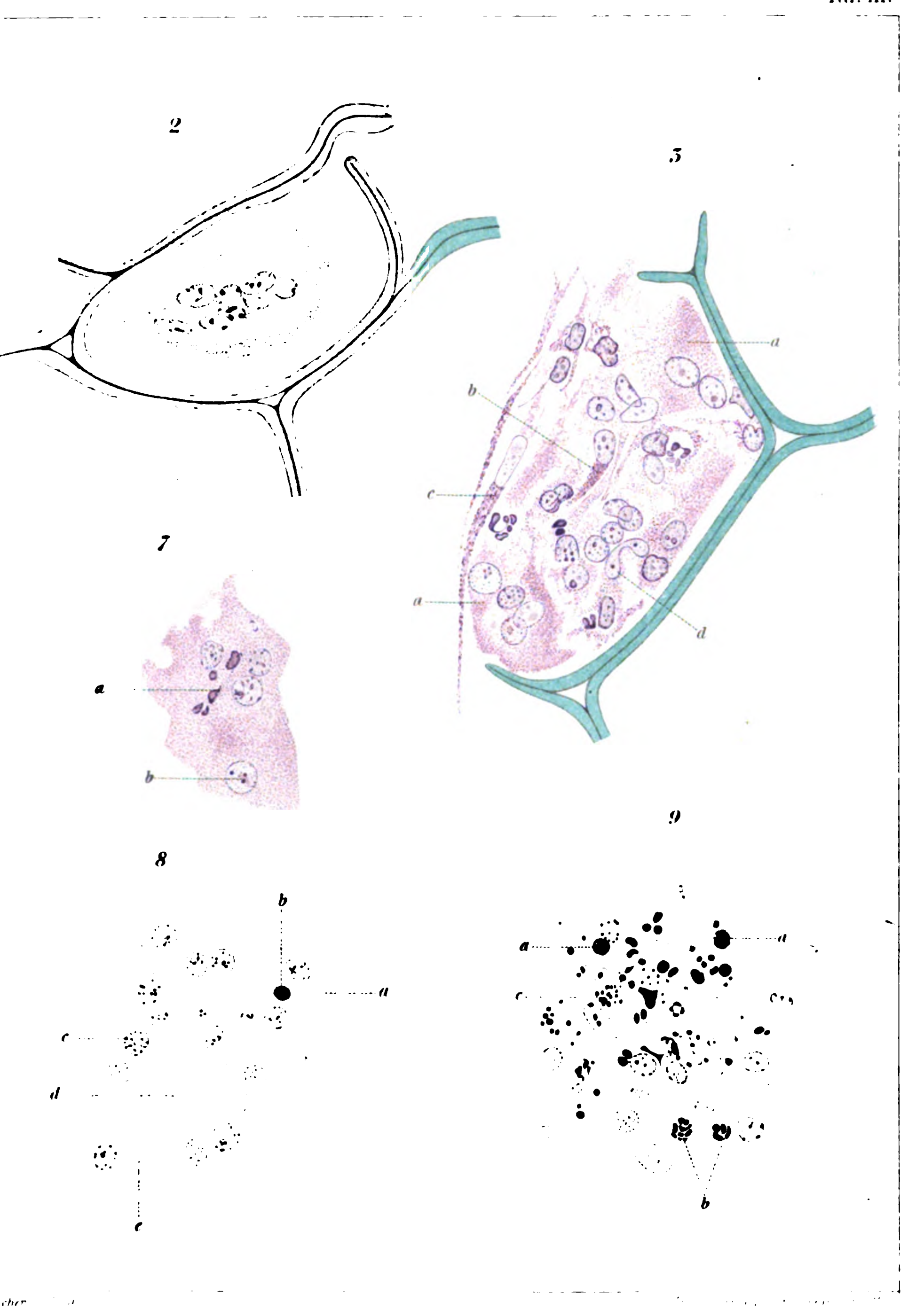


v. Fischer


1
2
3a
3b
3c
3d
4
5
6
7
8
9


Taf. II.
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19


1
6
4
5
a
a


2
3
a
b
c
a
d
7
a
b
8
b
a
c
d
e
9
a
a
c
b

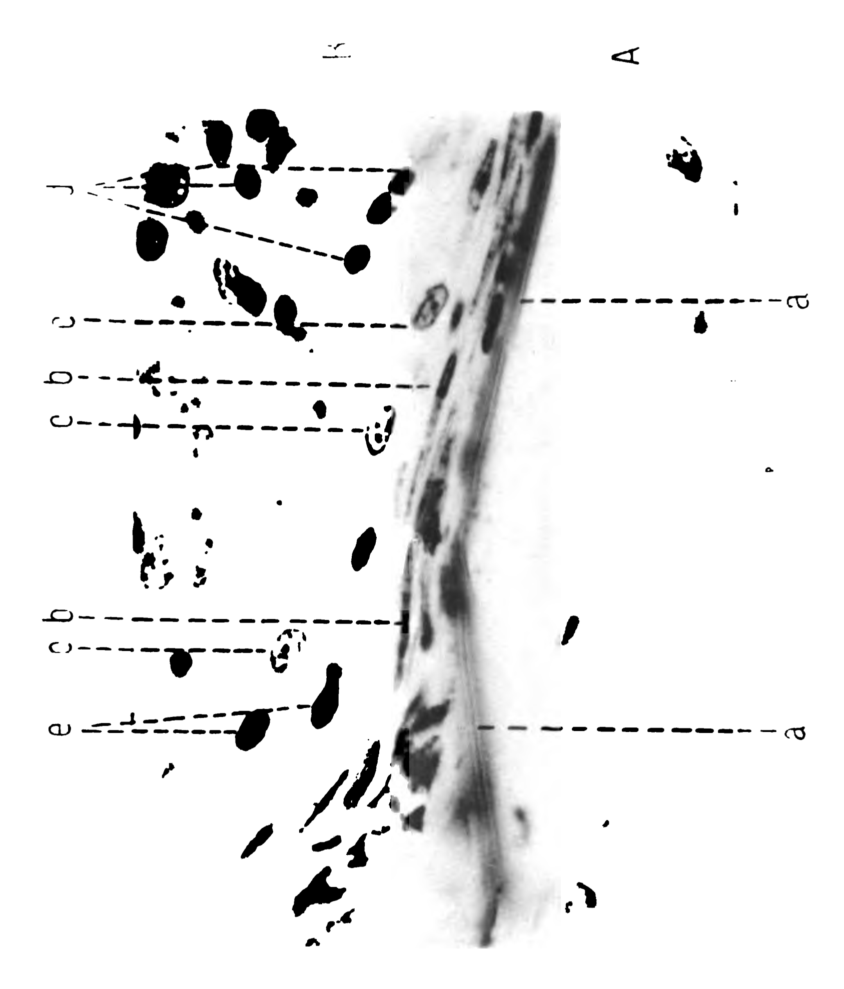


Fig. 1.

Nissl phot.

Verlag von Gust

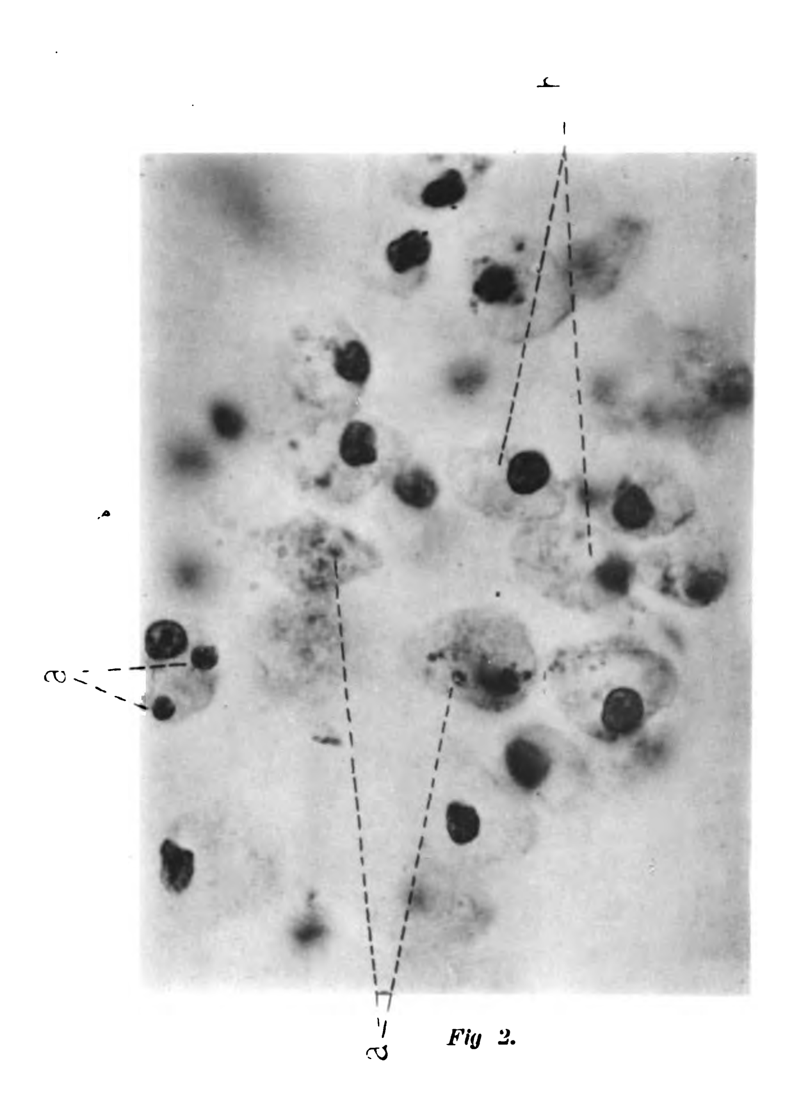
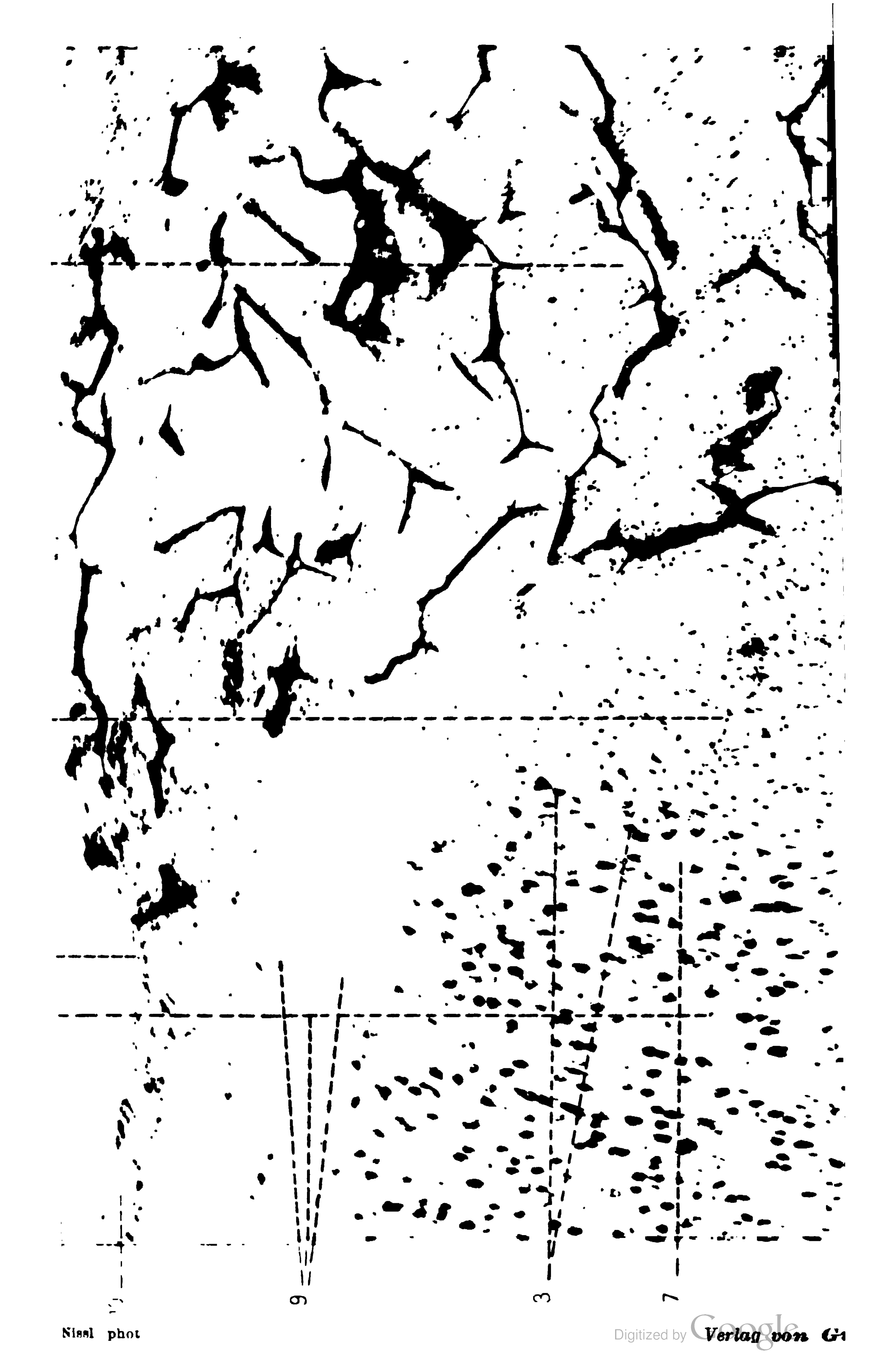


Fig 2.

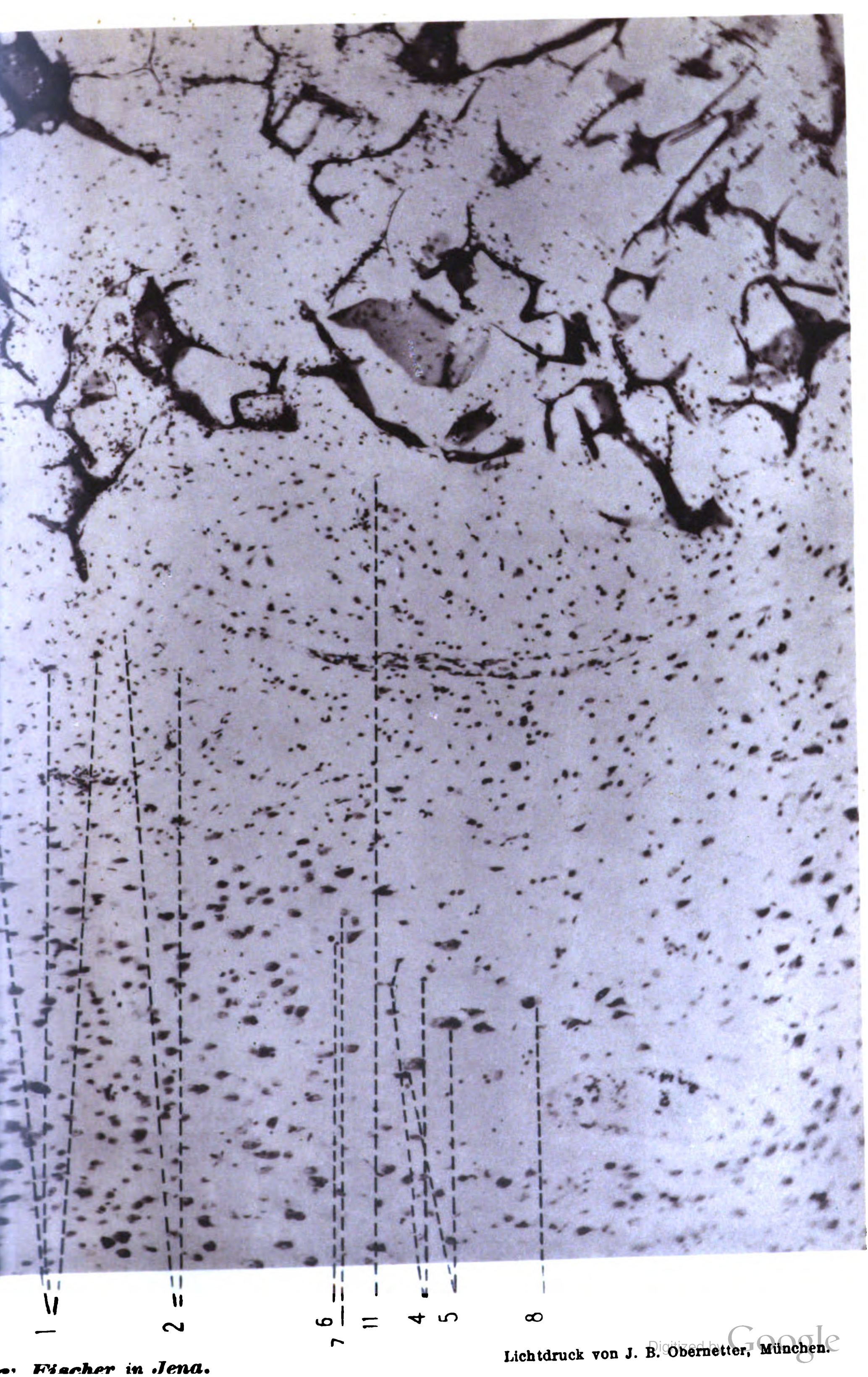
Lichtdruck von J. B. Obernetter, München.

Fischer in Jena.



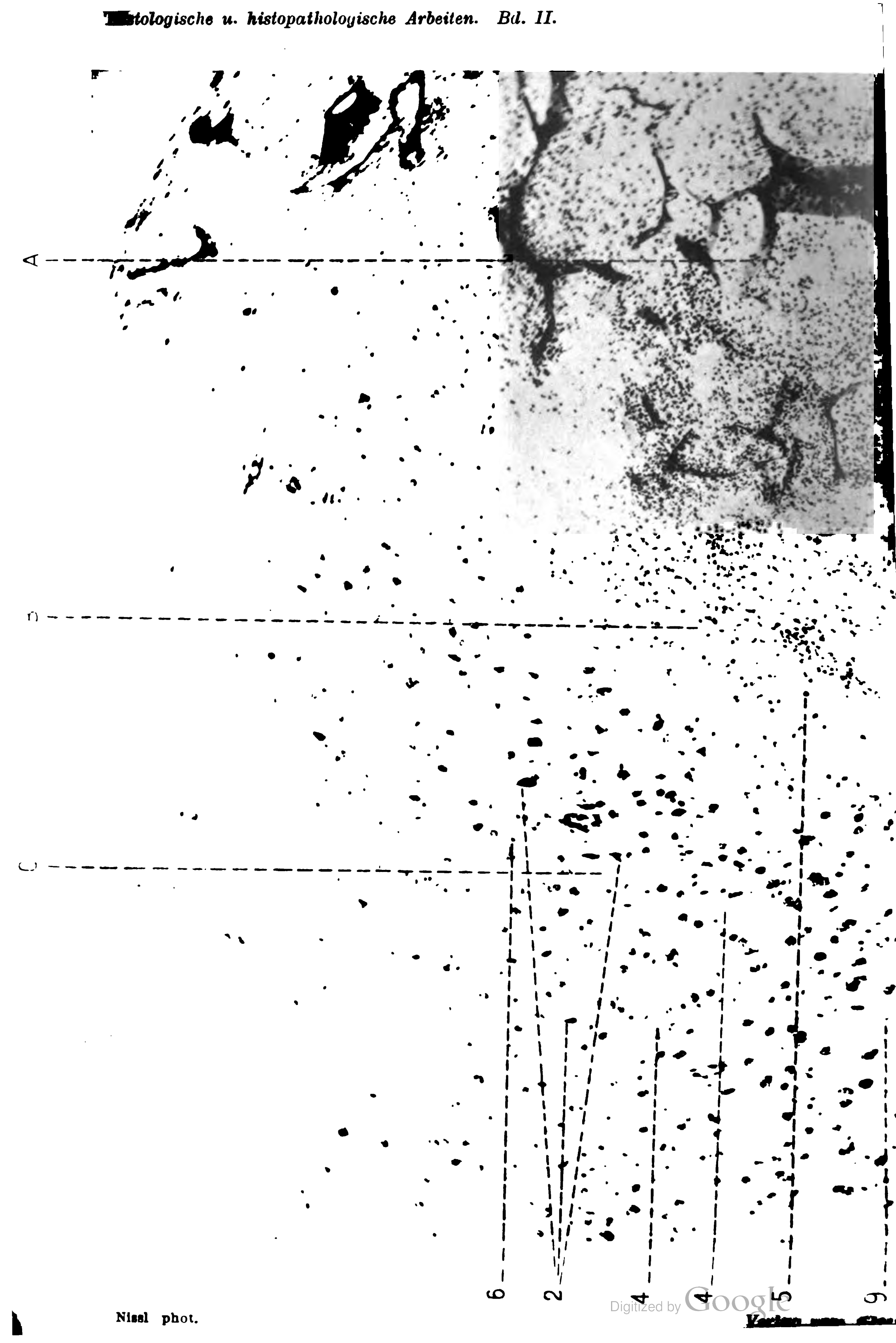
Nissl phot

Verlag von G

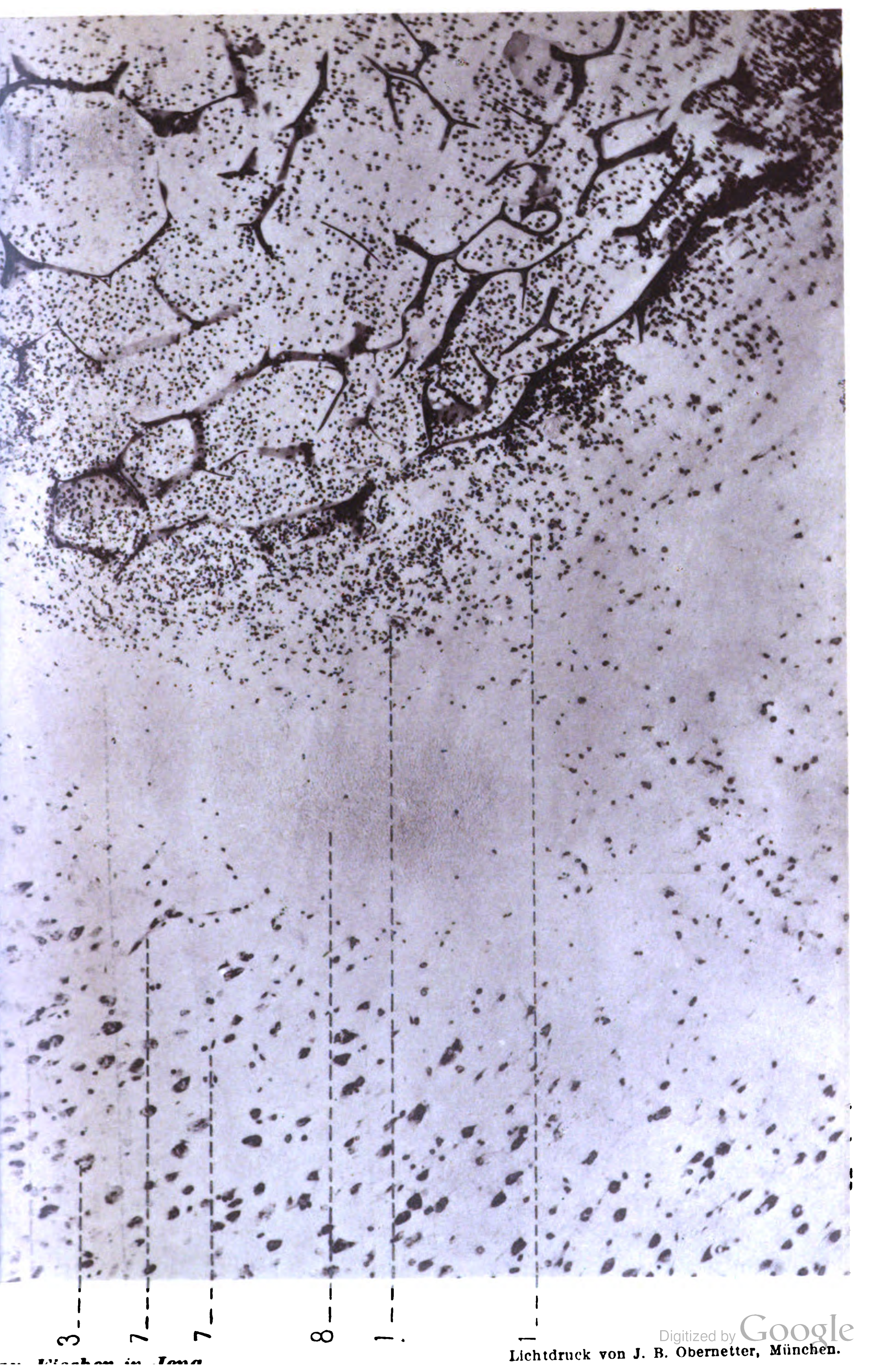


...: Fischer in Jena.

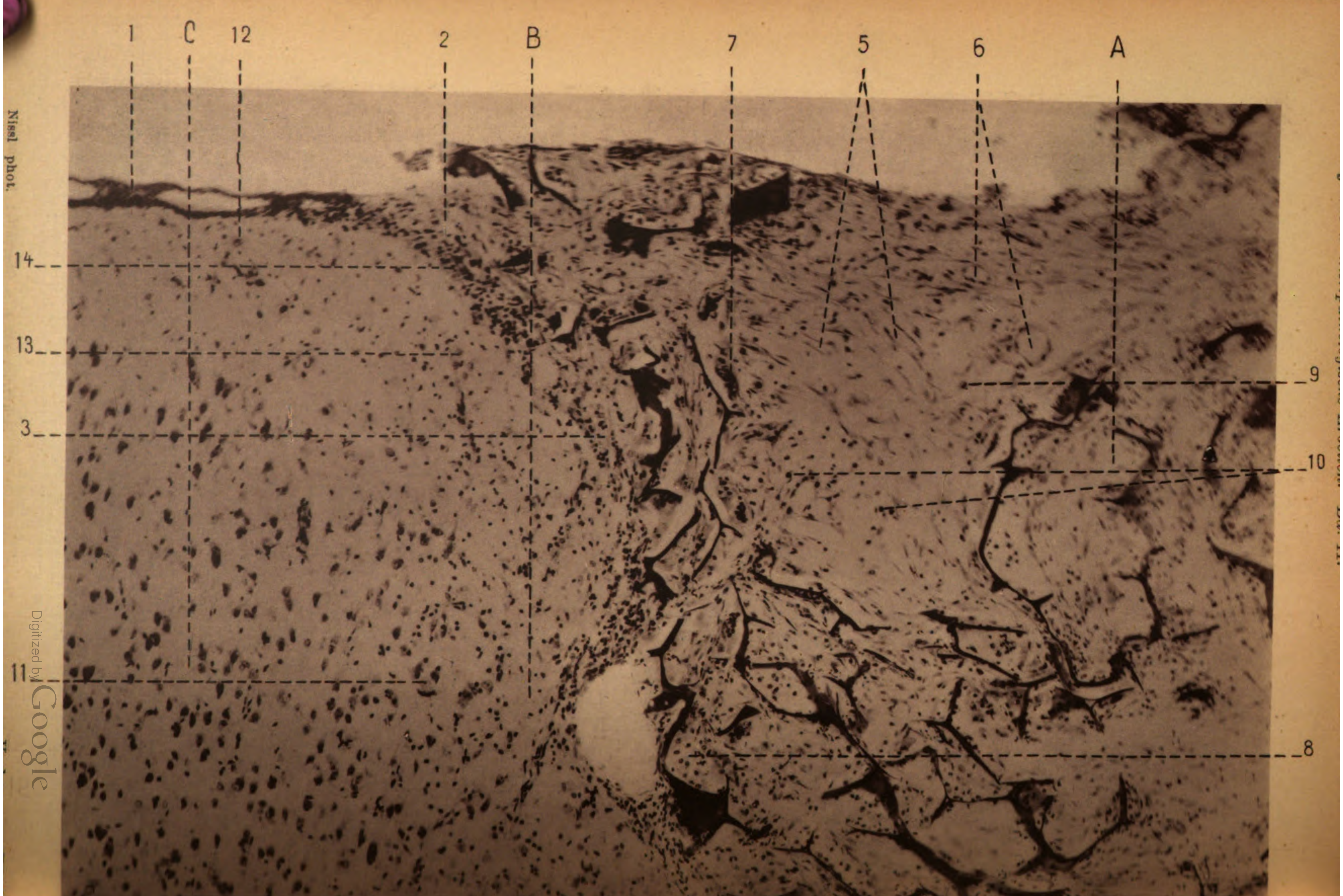
Lichtdruck von J. B. Obernetter, München.



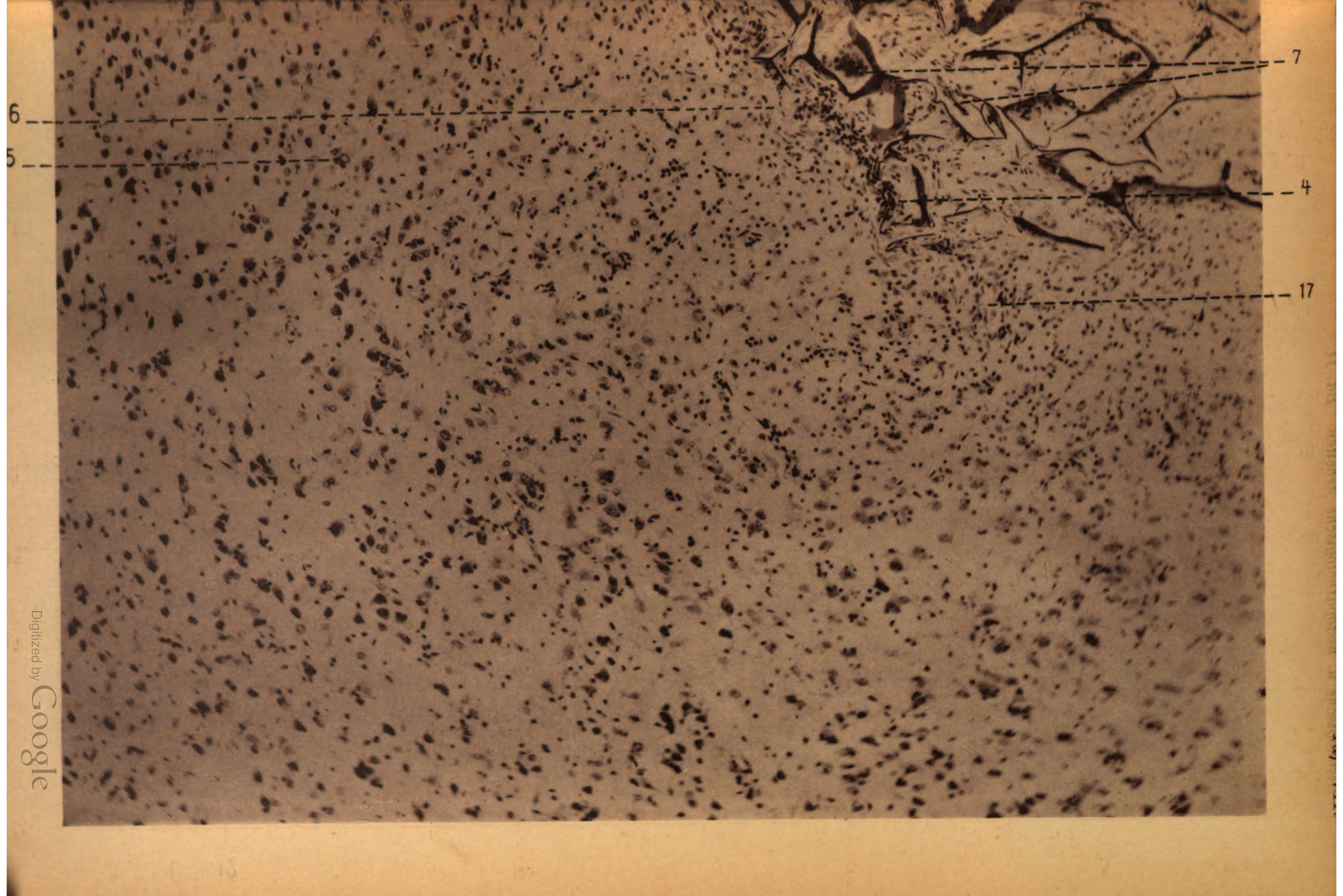
Nissl phot.

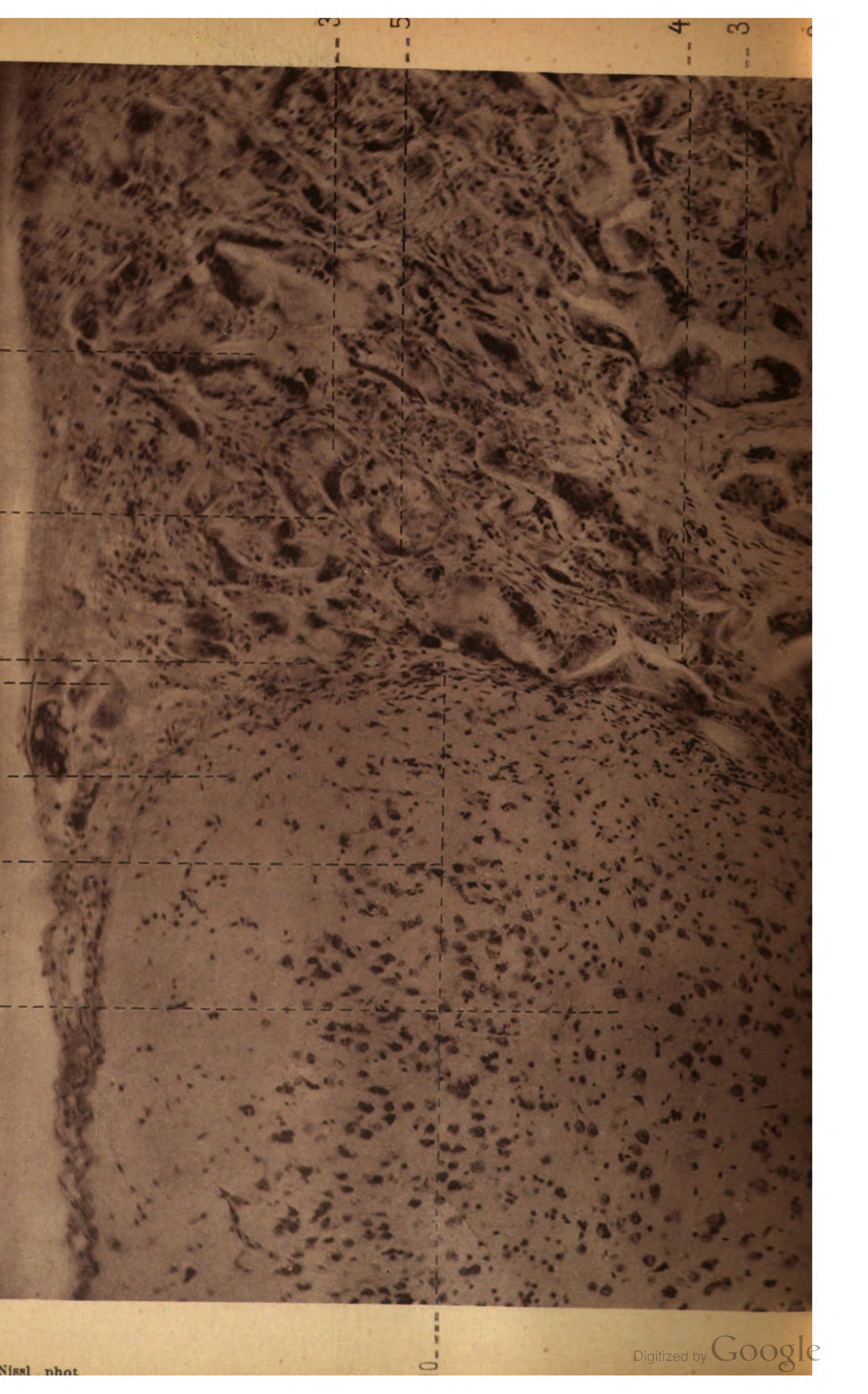


Lichtdruck von J. B. Obernetter, München.

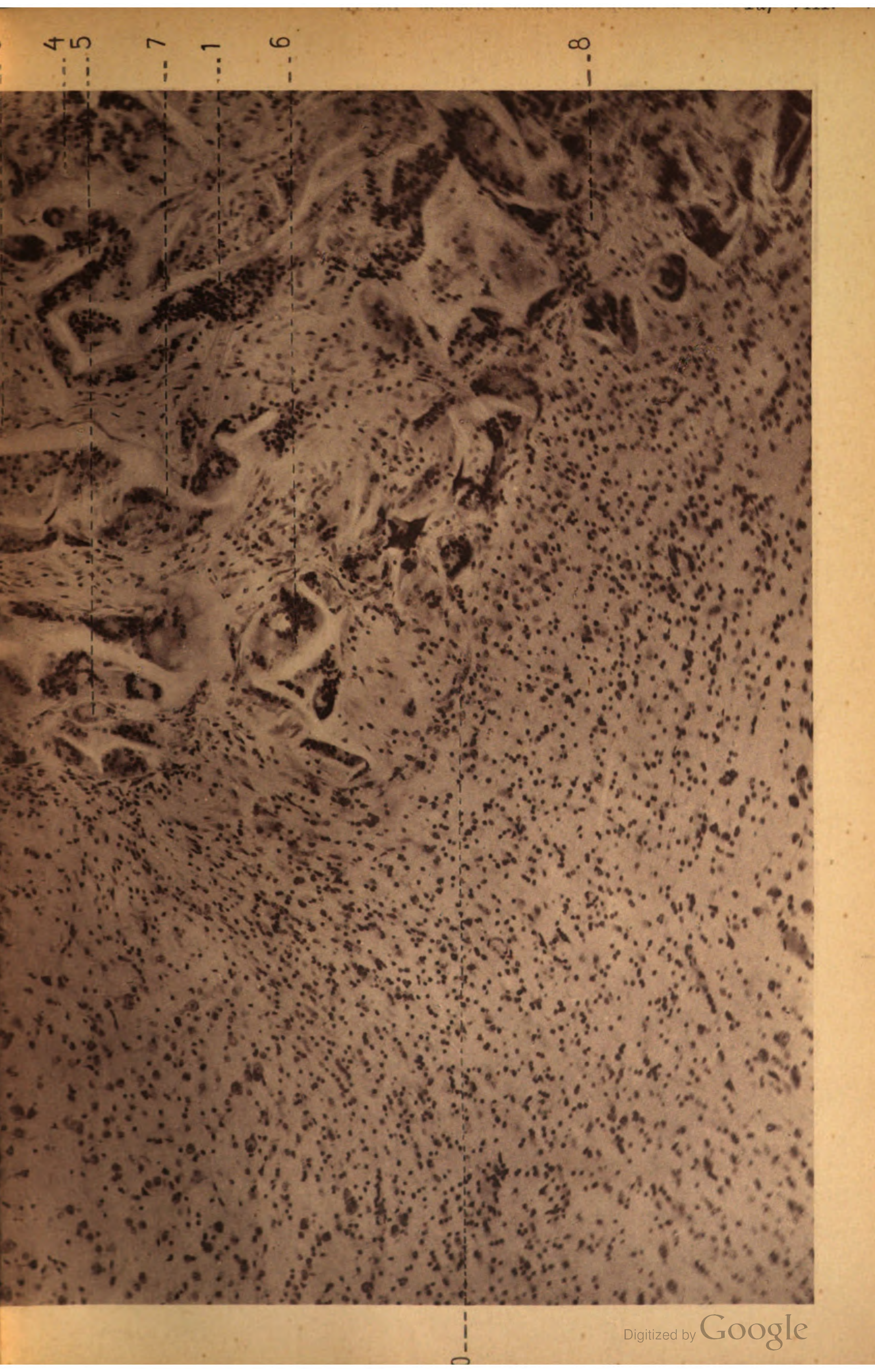


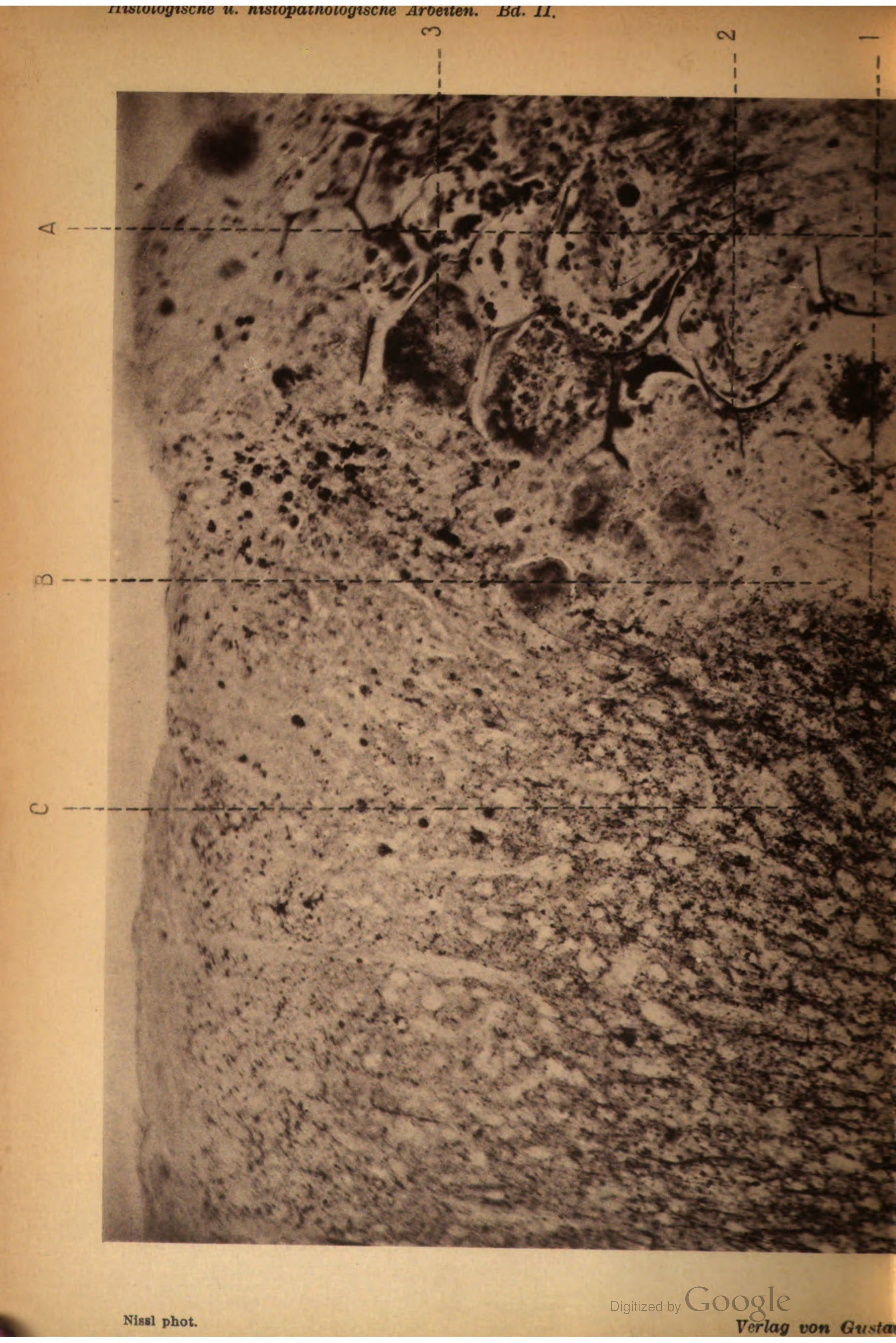
Nissl phot.


6
5
7
4
17



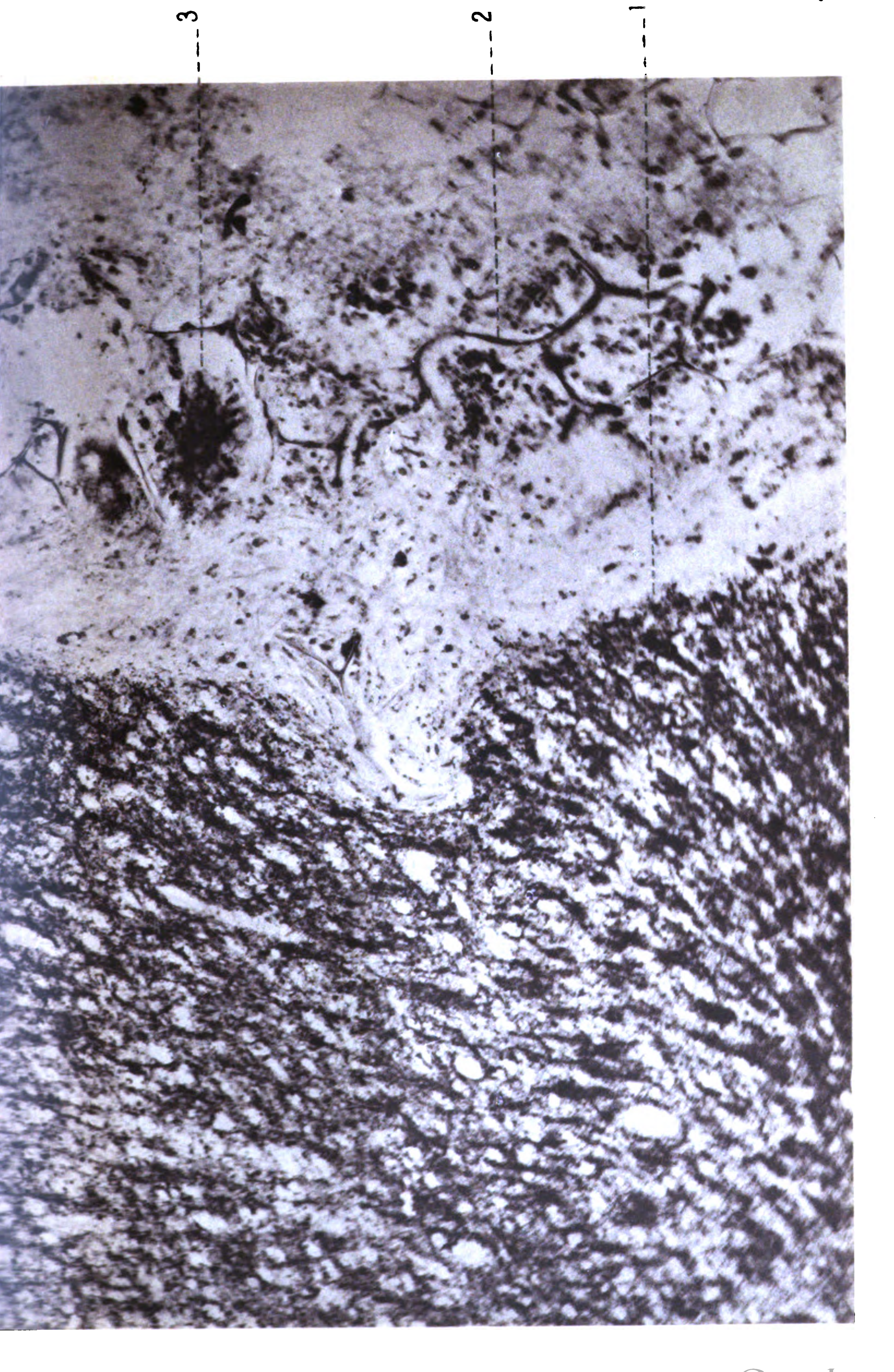
Nissl phot.





Nissl phot.

Verlag von Gusta



Fischer in Jena. Lichtdruck von J. B. Obernetter, München.

Fig. 3. 2 days.

6. 8 days.

Fig. 7. 12 days.

Farrar gez.

Lith. Anst. v. K. Wesser, Je

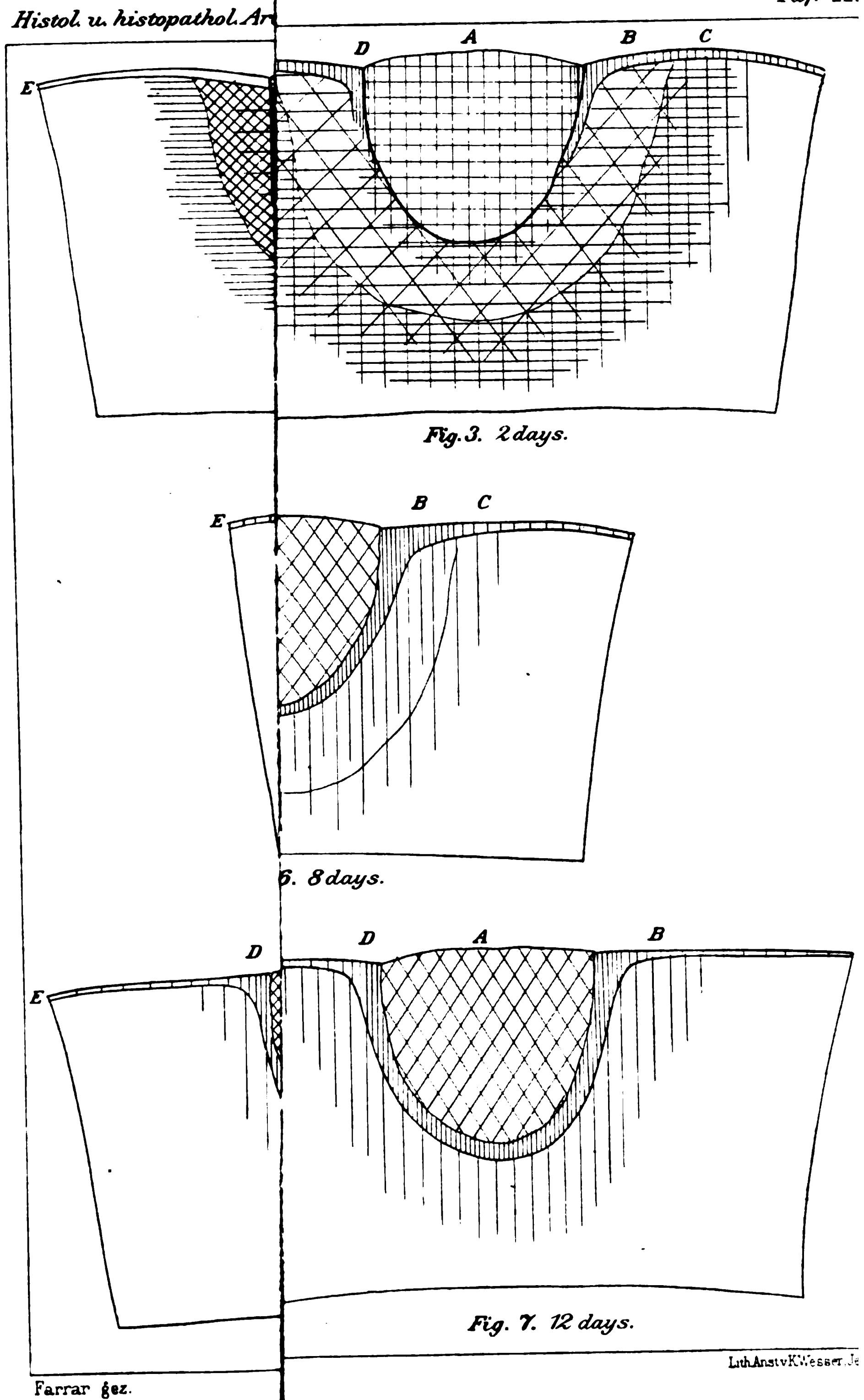


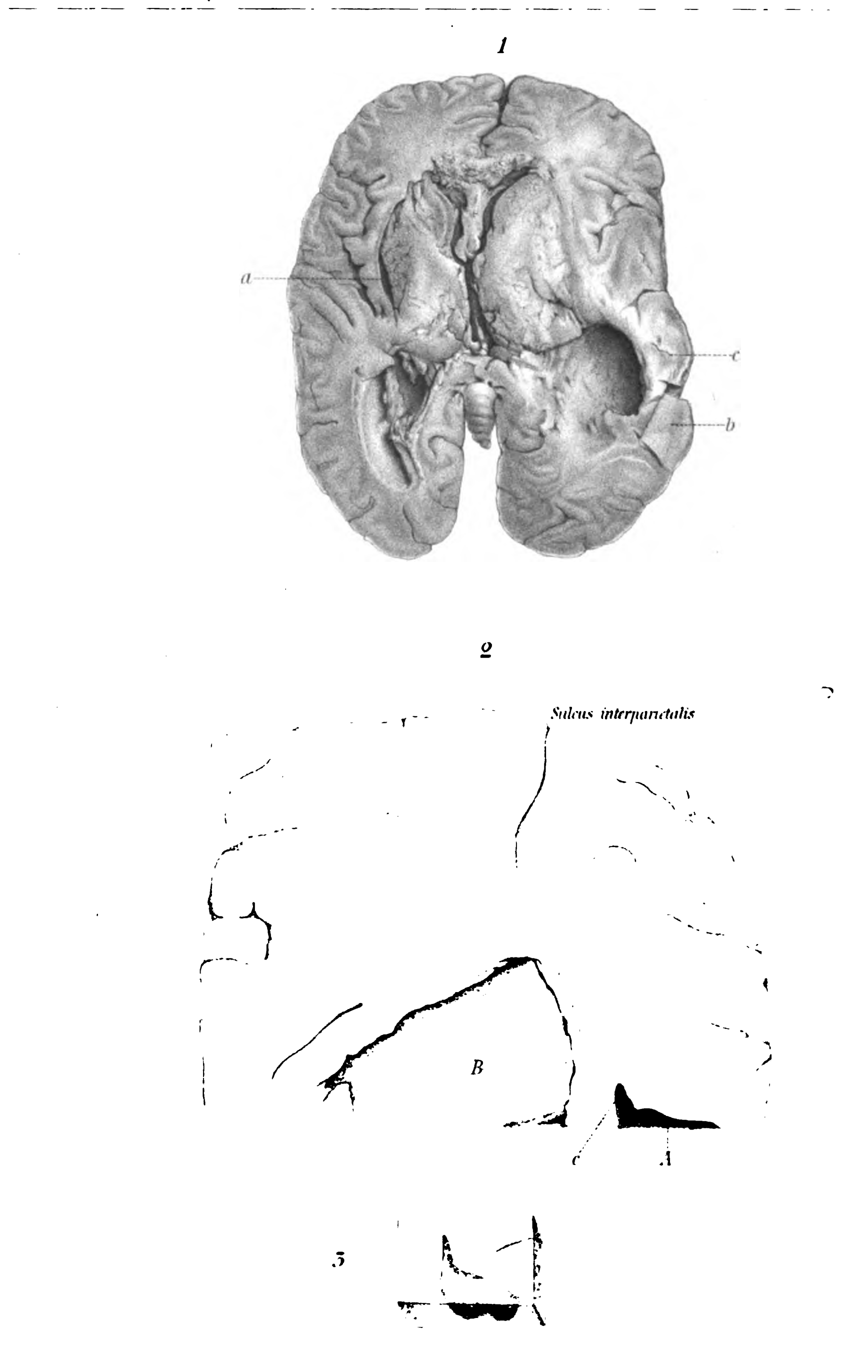
Fig. 3. 2 days.

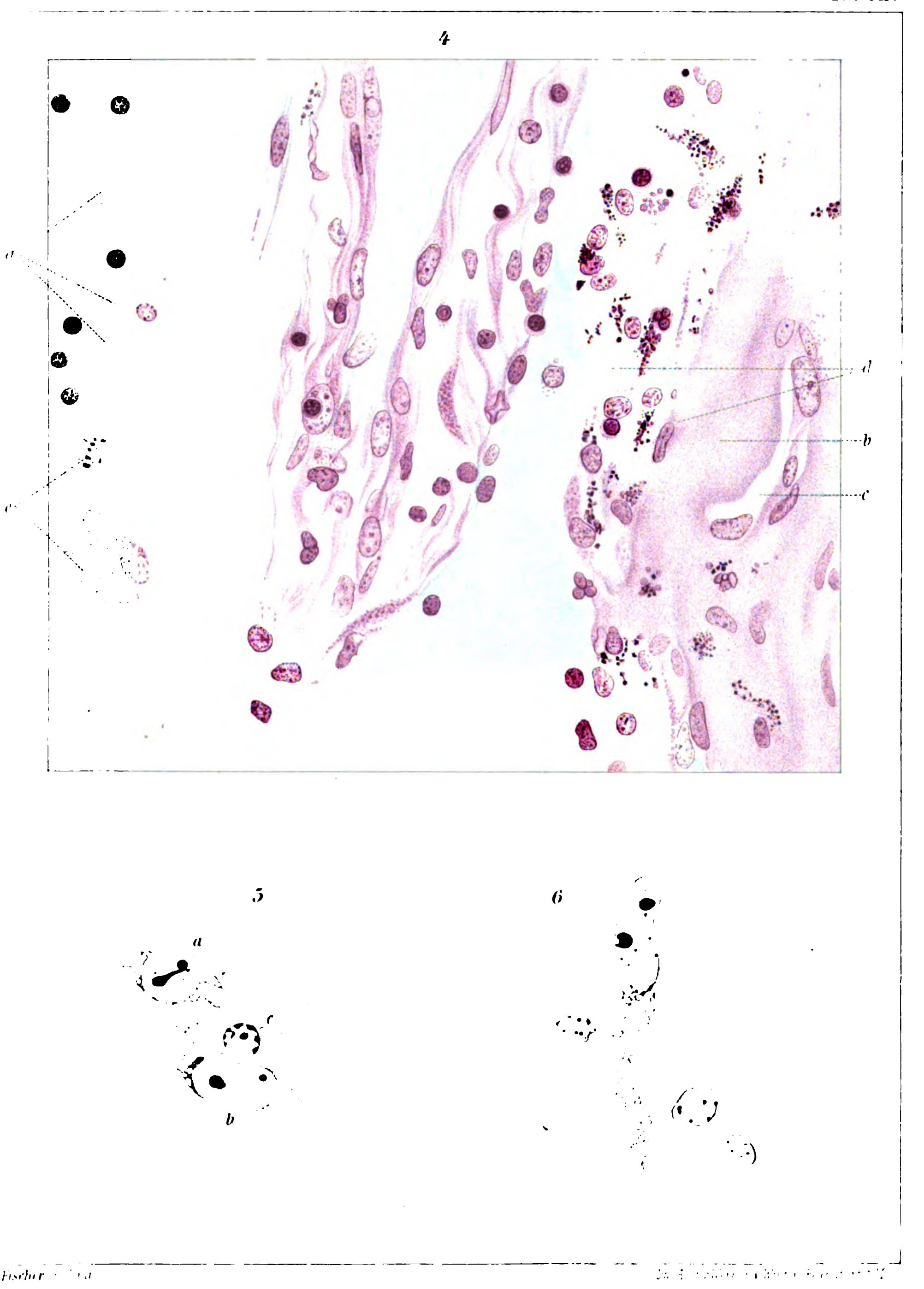
6. 8 days.

Fig. 7. 12 days.

Farrar gez.

Lith Anst v K. Wesser. Je


1
a
c
b
2
Sulcus interparietalis
B
c
A
3


4
a
e
d
b
c
5
a
c
b
6

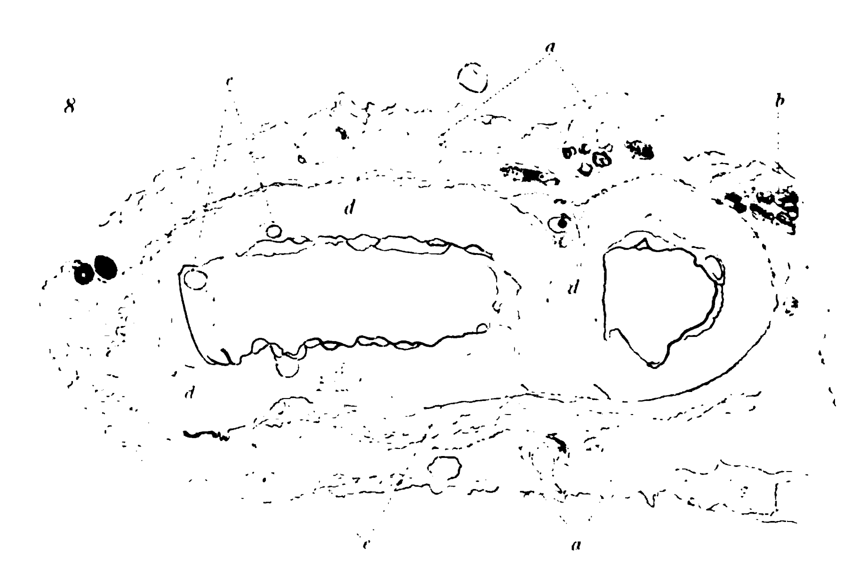
7

b

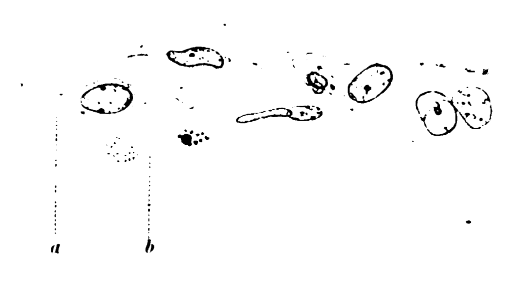
a

c

Lumen



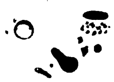
9



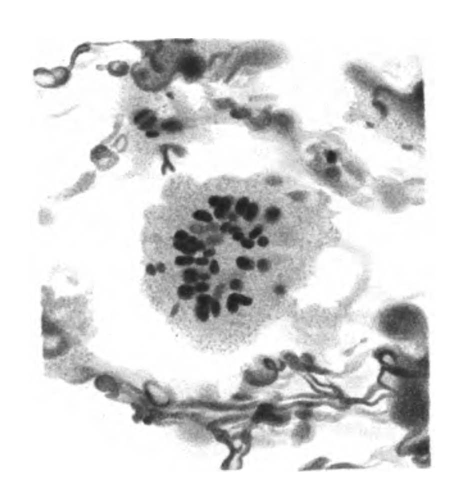
10

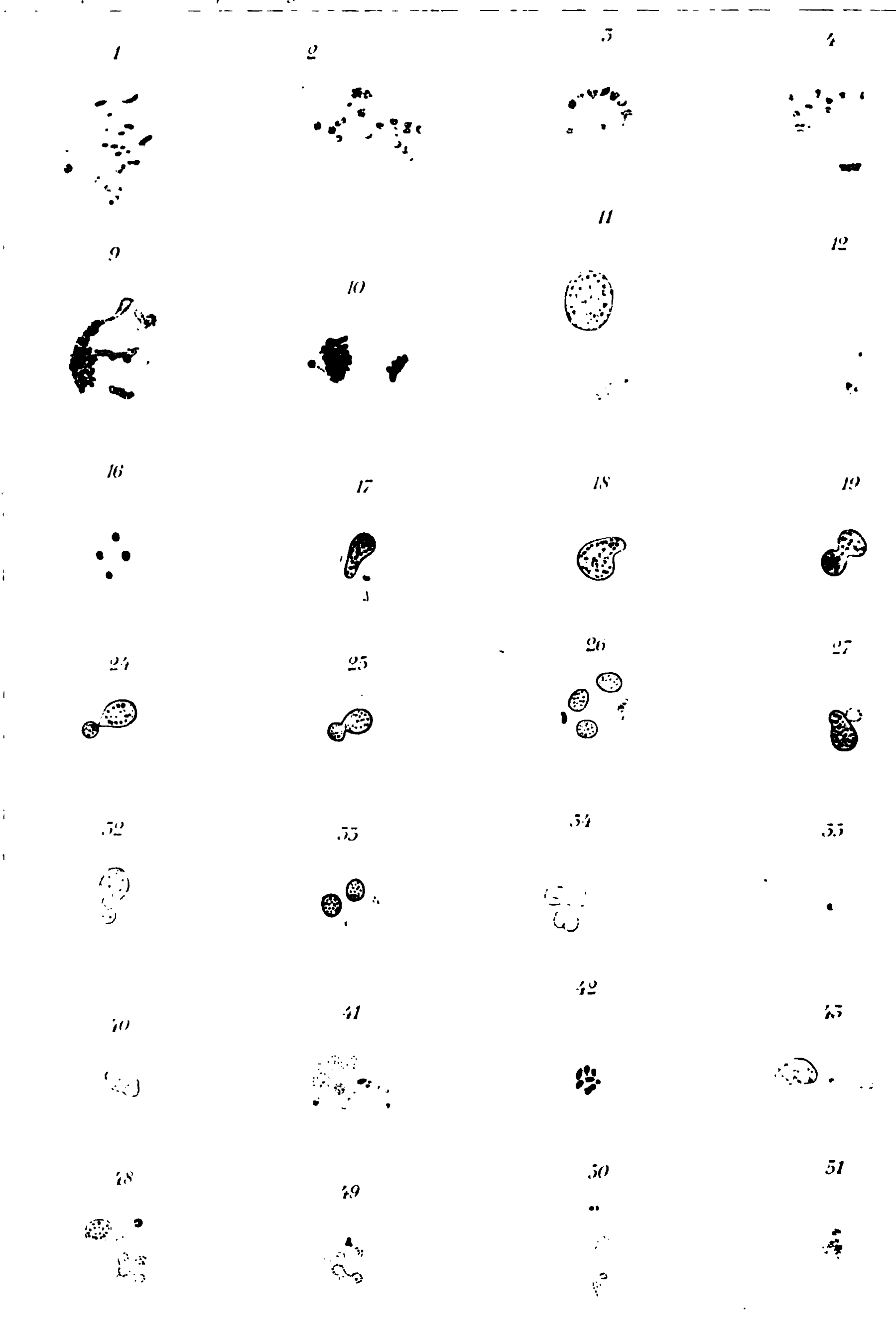
11





12




1
2
3
4
9
10
11
12
16
17
18
19
24
25
26
27
32
33
34
35
40
41
42
43
48
49
50
51

5 6 7 8

13 14^a 14^b 15

20 21 22 23

28 29 30 31

36 37 38 39

44 45 46 47

52 53 54 55

Fig. 1.

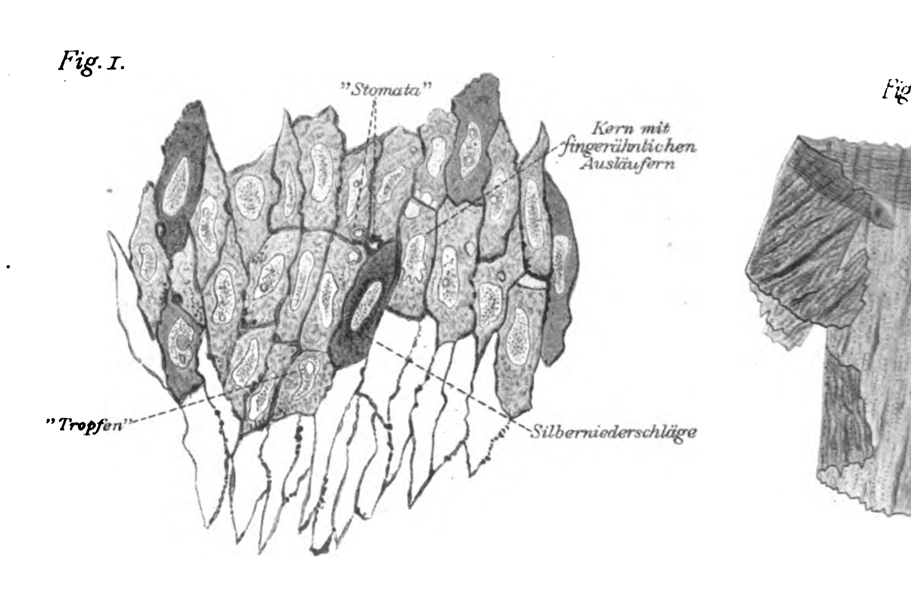
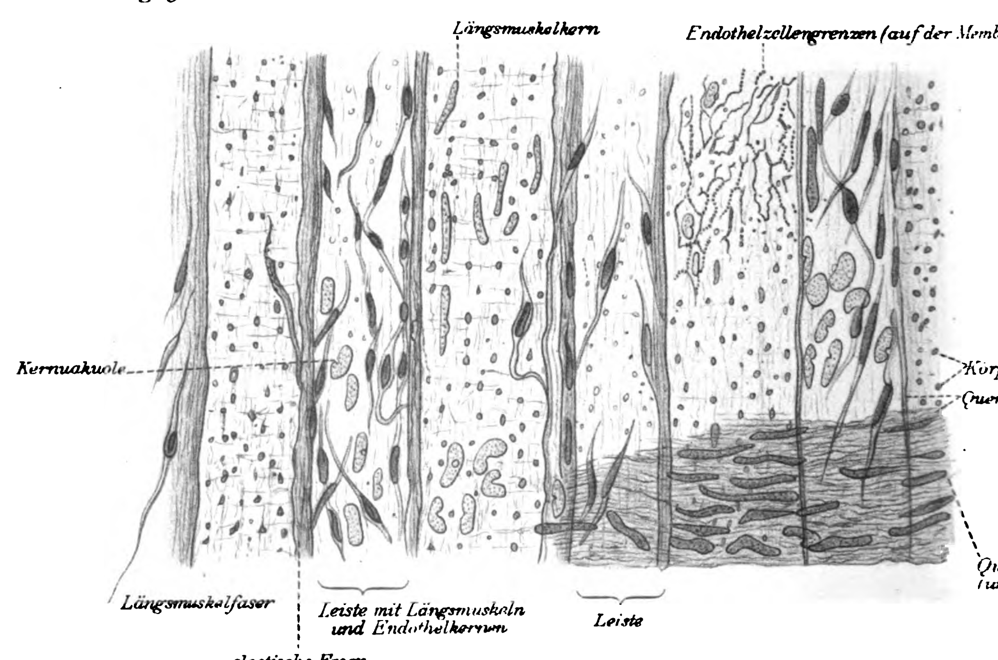
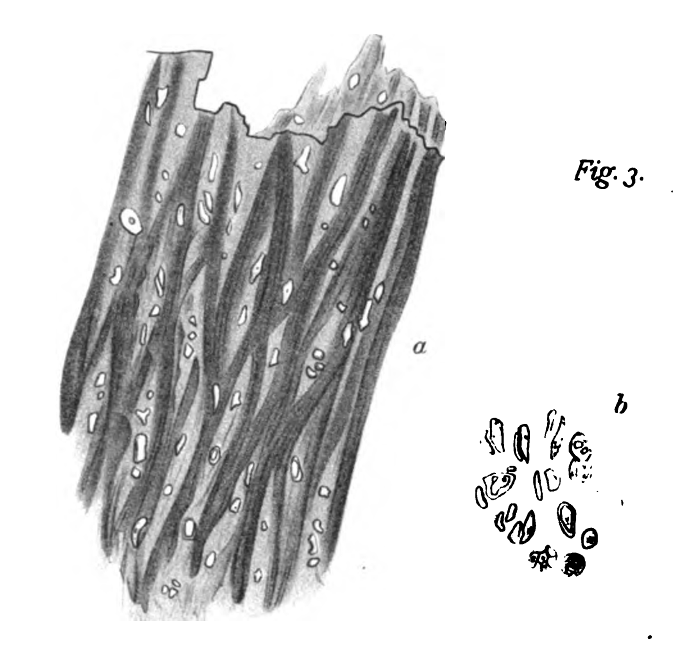

"Stomata"
Kern mit fingerähnlichen Ausläufern
"Tropfen"
Silberniederschläge

Fig. 5.


Längsmuskelkern
Endothelzellengrenzen (auf der Memb
Kernvakuole
Längsmuskelfaser
Leiste mit Längsmuskeln und Endothelkernen
Leiste
elastische Faser

2.



n)

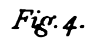
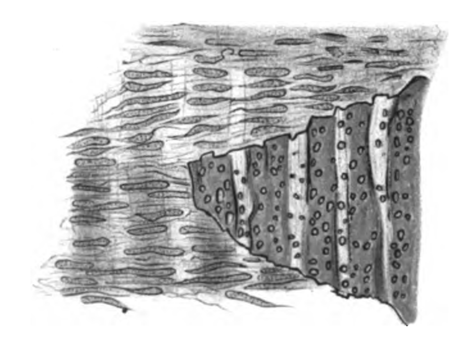


Fig. 4.

Fig. 6.



chen
reifen

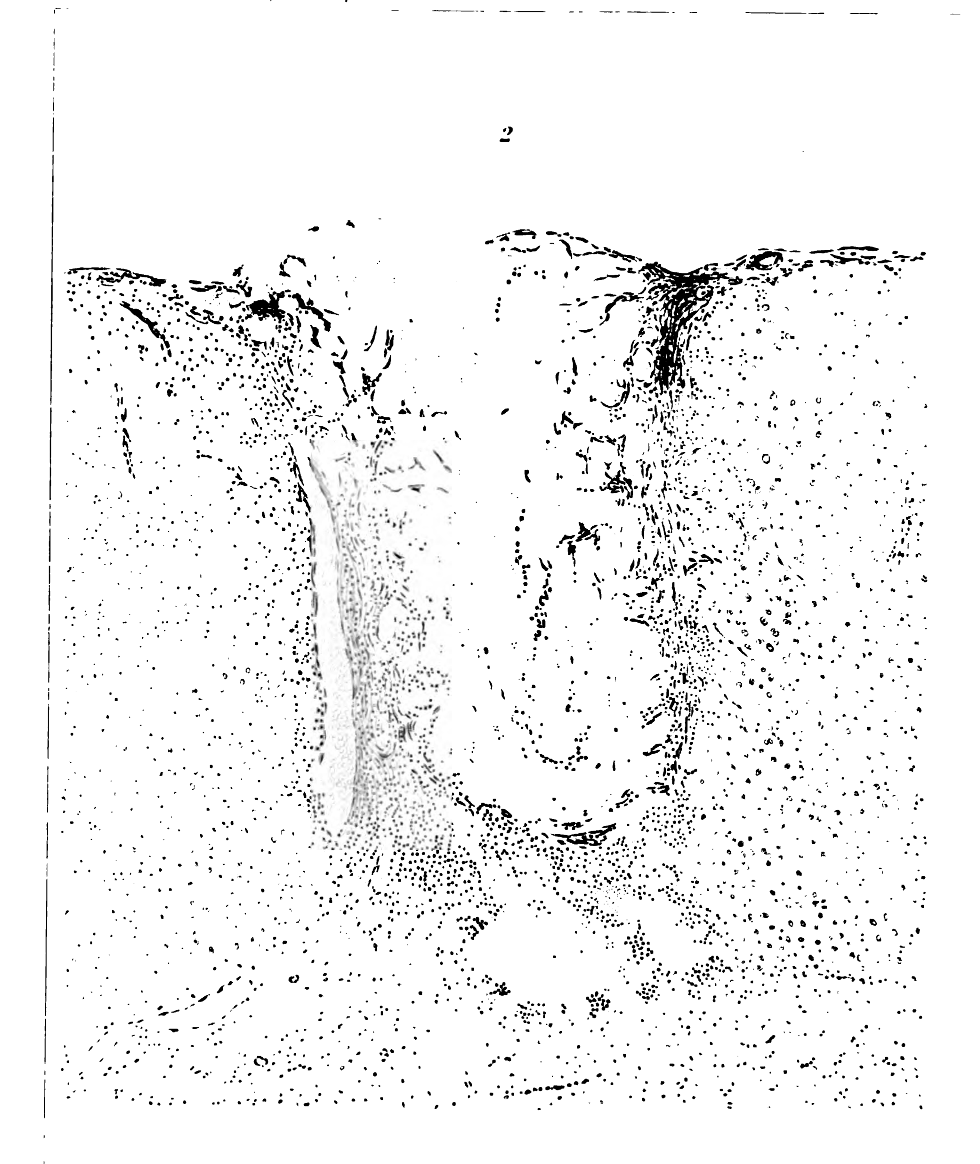


uskeln
-halb der Membran)

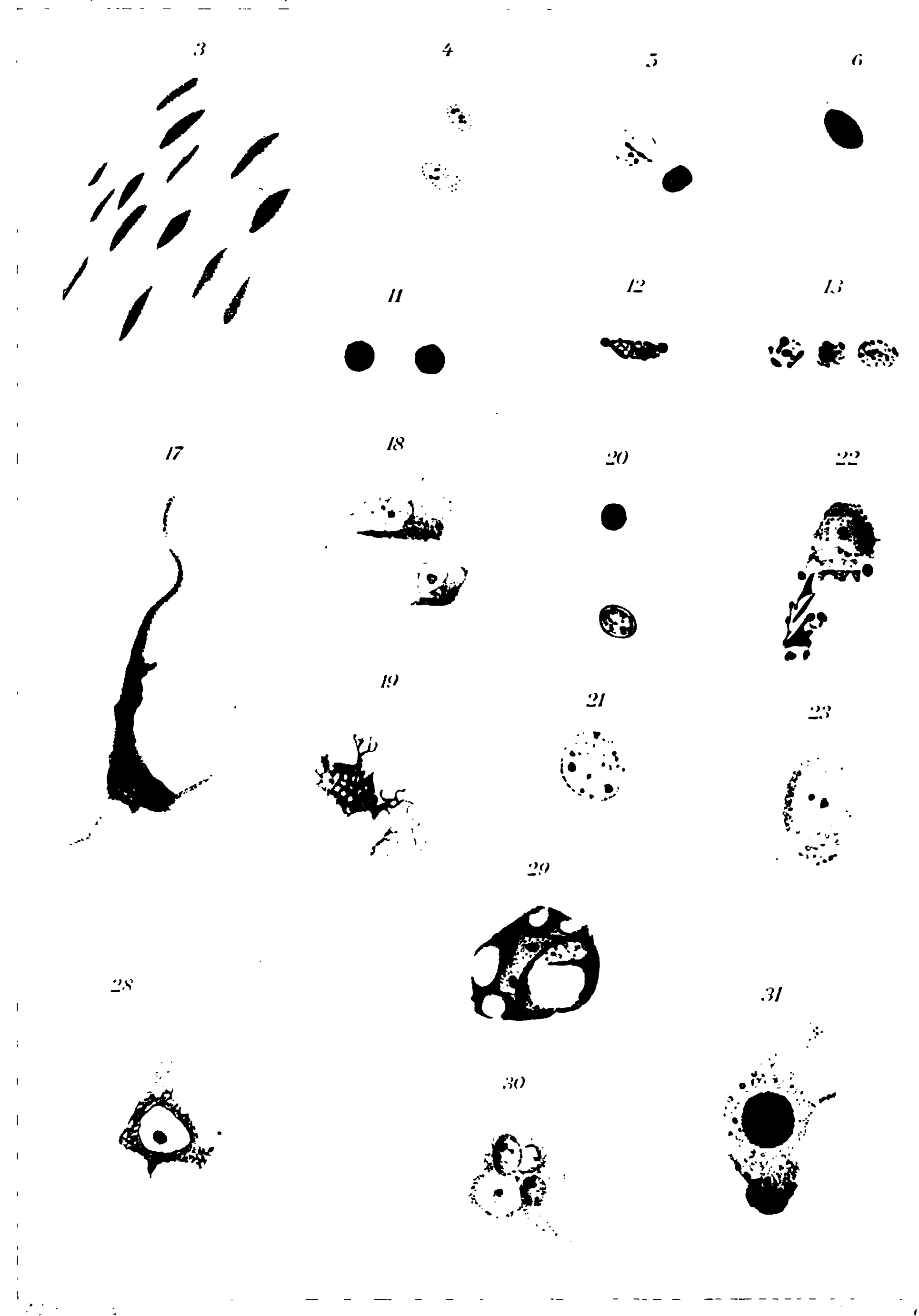
cher, Jena

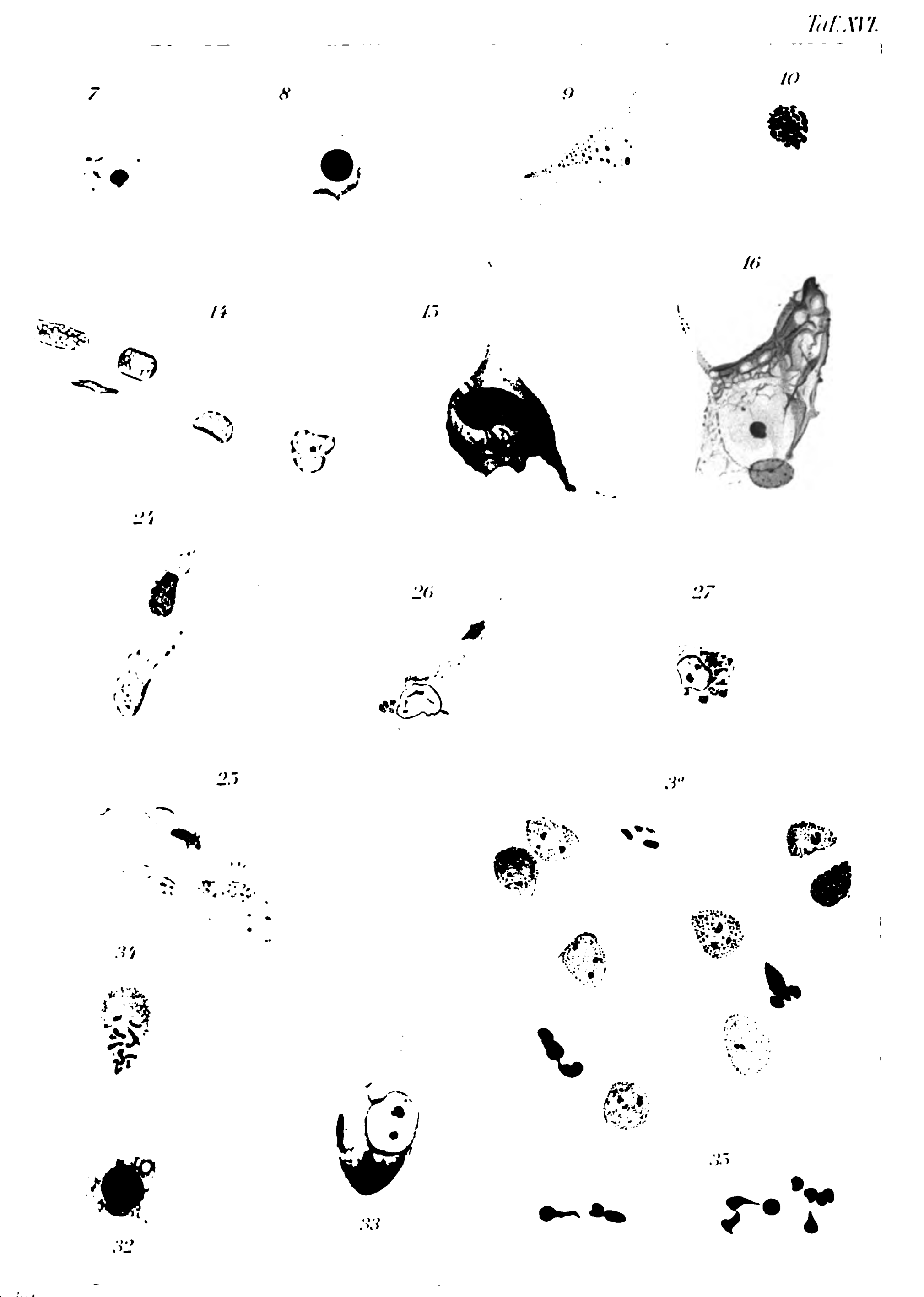
P. Weise, Lith., Jena.

2





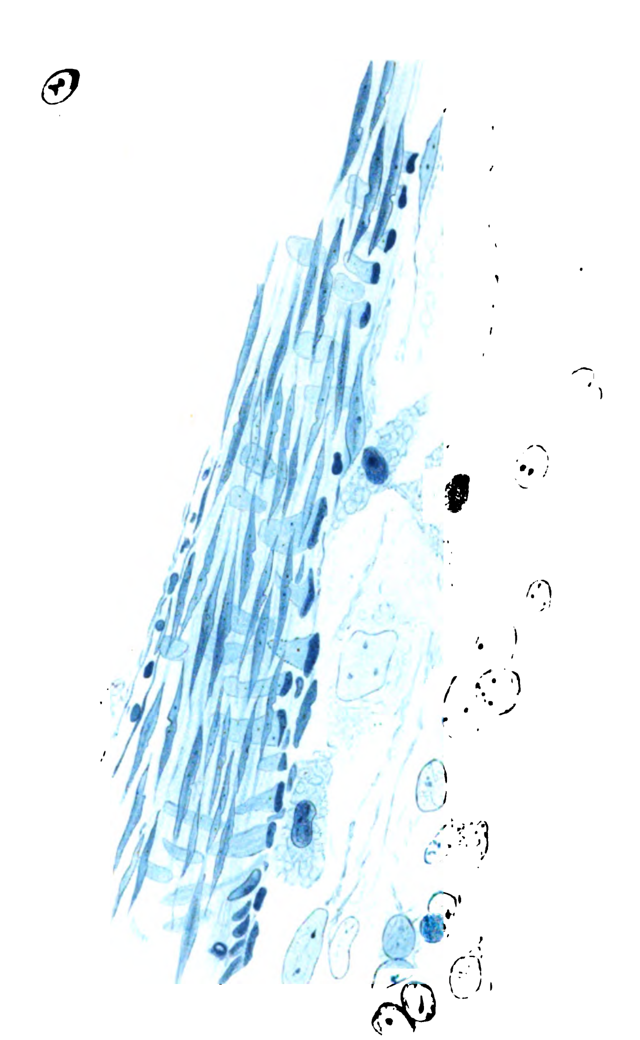

3
4
5
6
11
12
13
17
18
20
22
19
21
23
29
28
31
30

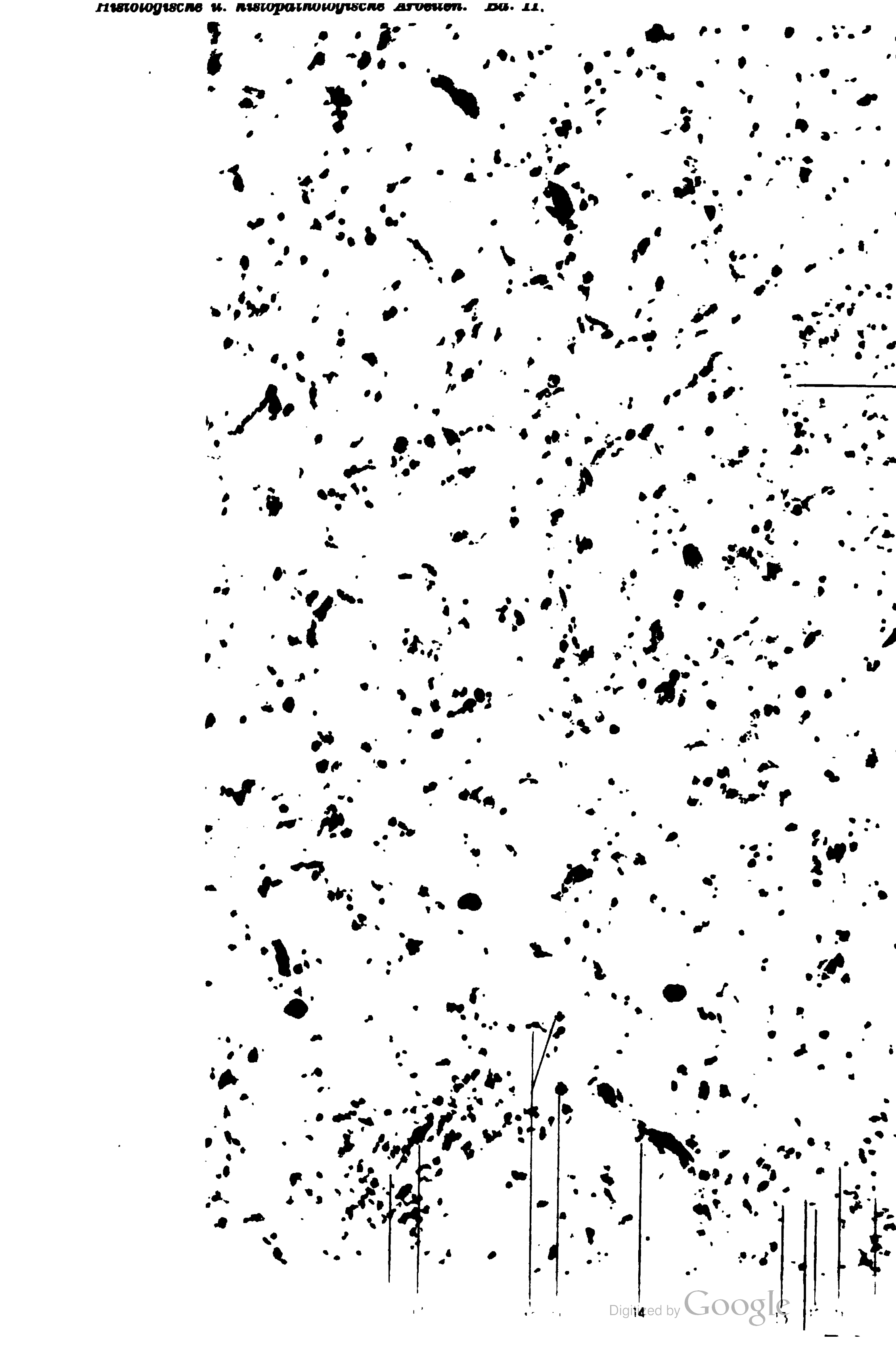

7
8
9
10
14
15
16
24
26
27
25
30
34
32
33
35

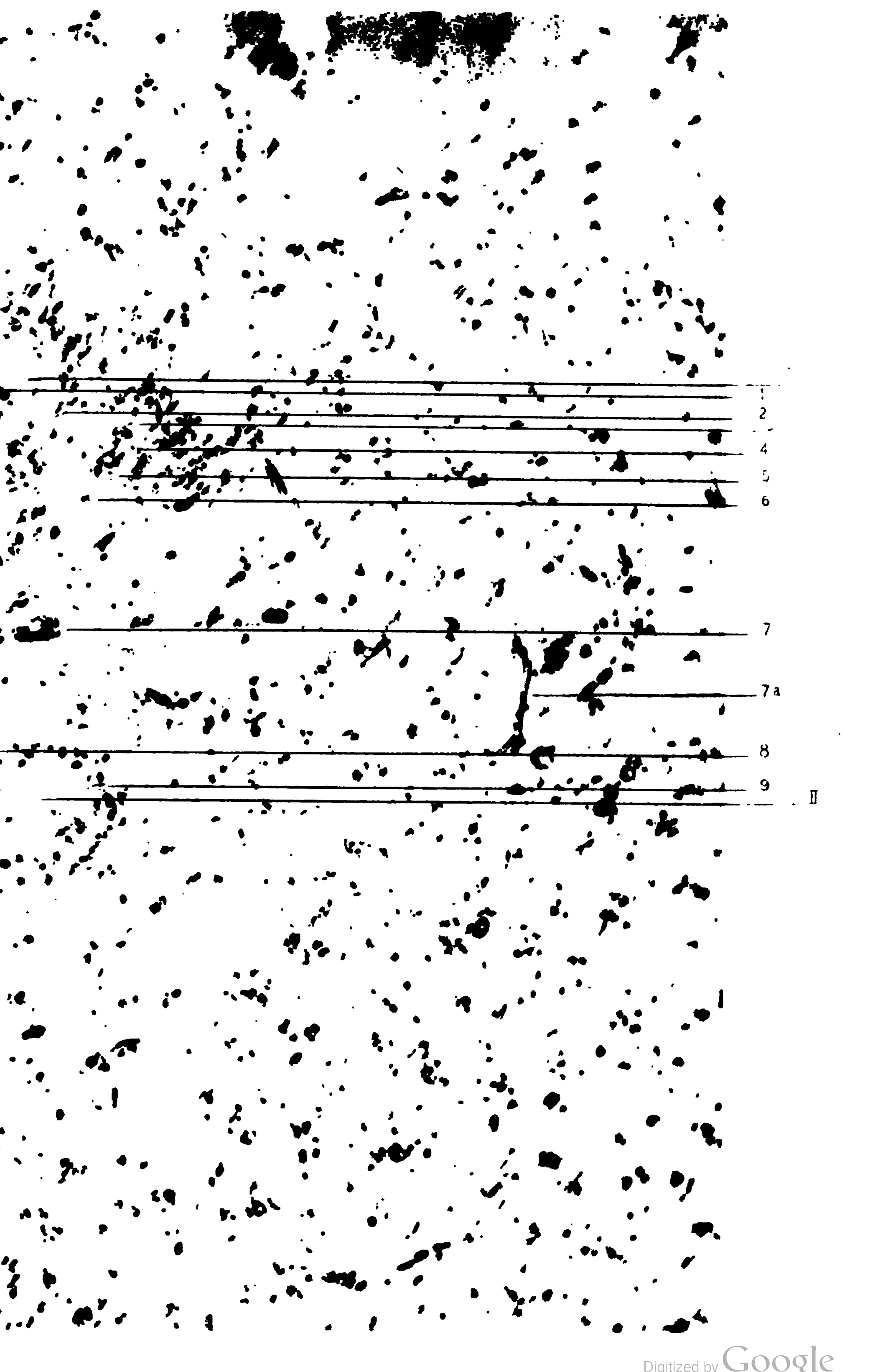
36

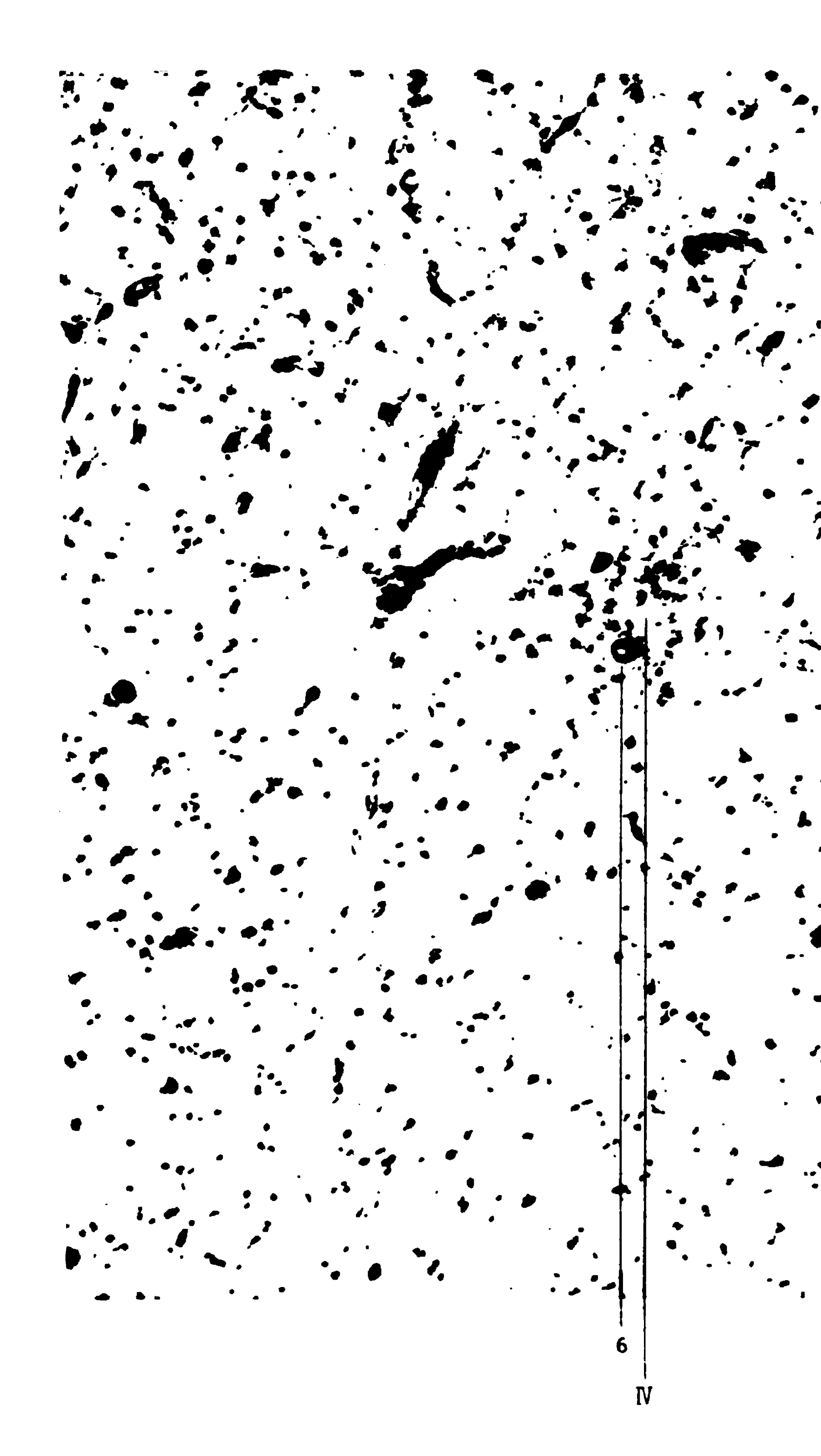
38

39

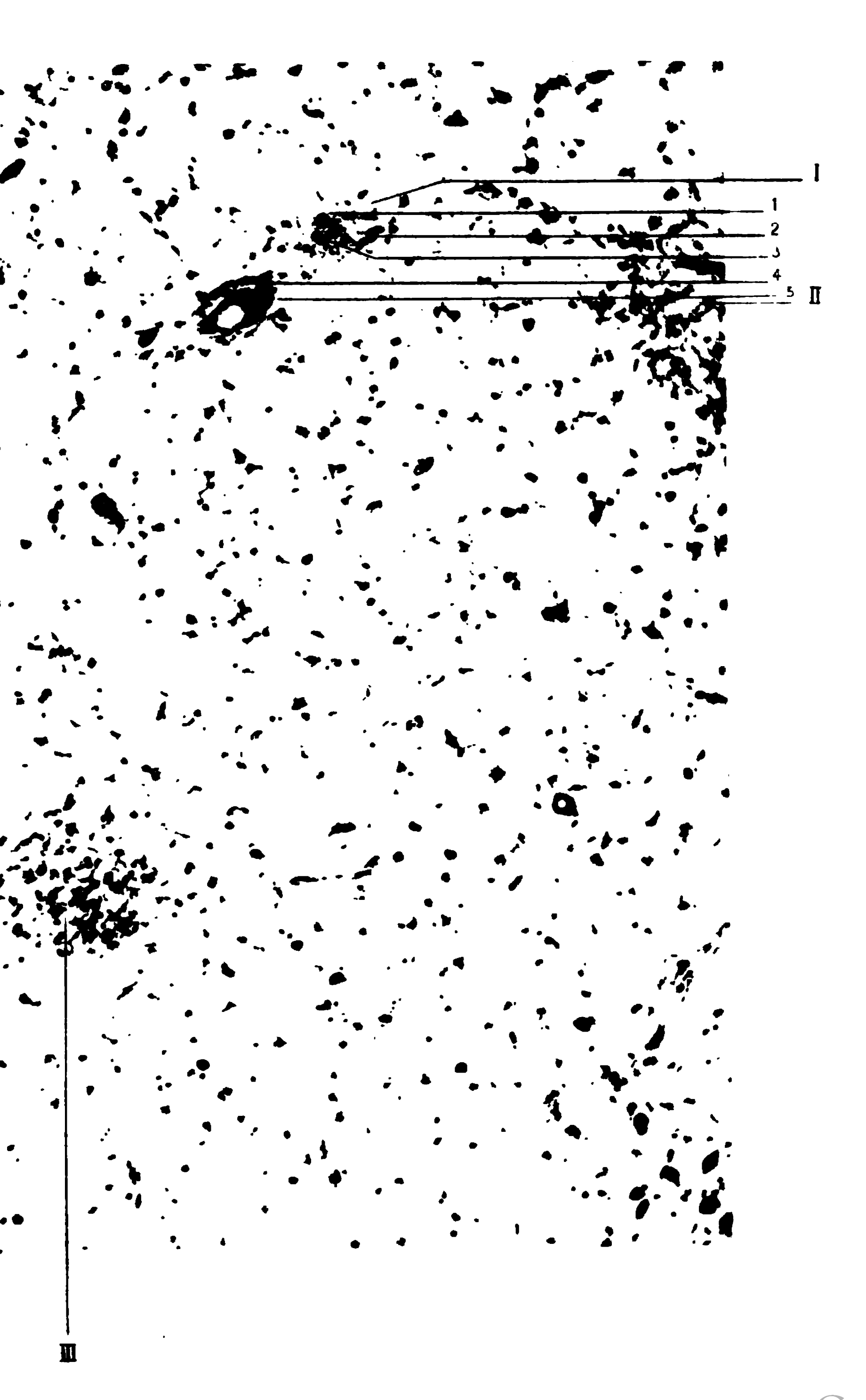

37
40



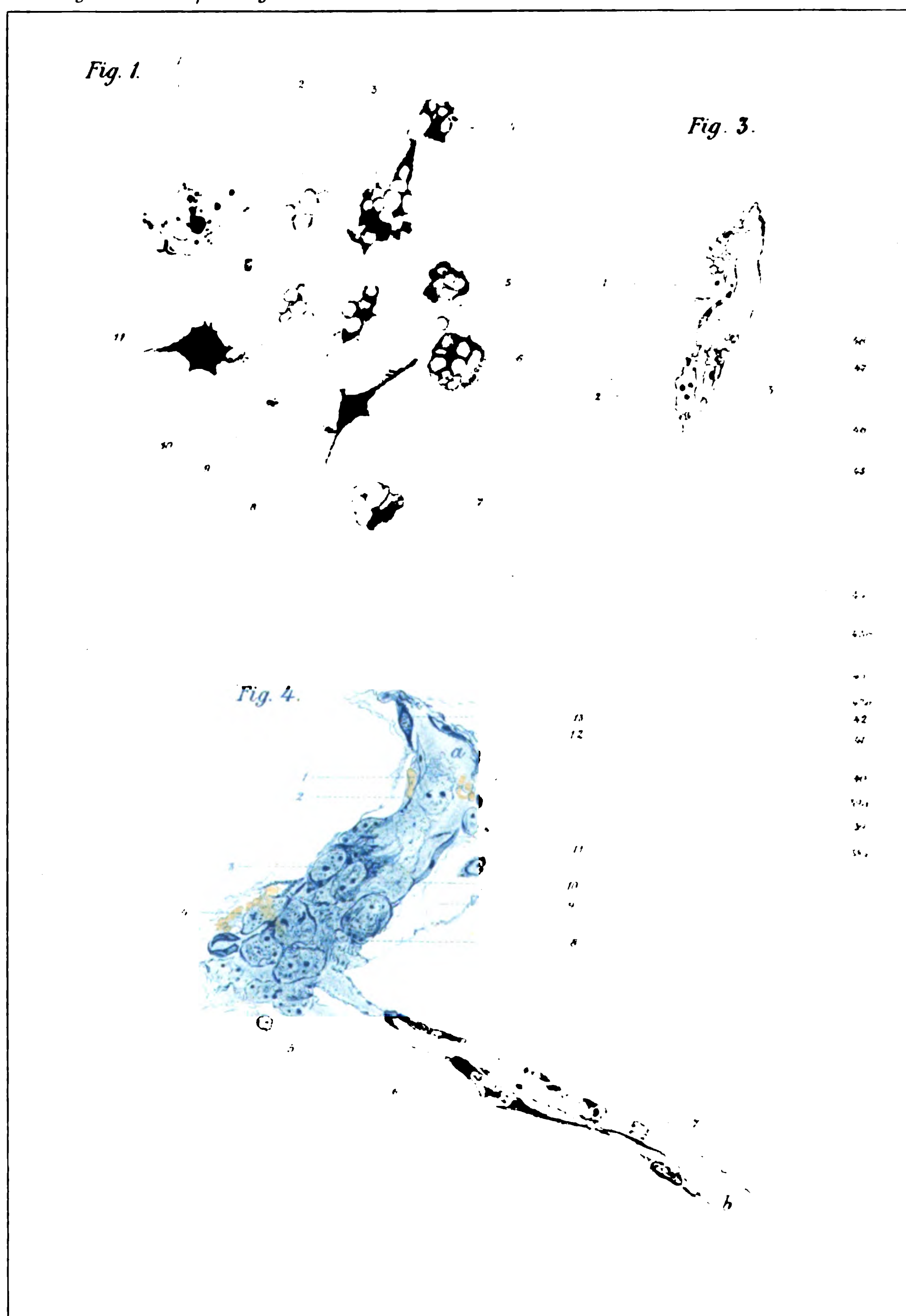

1
2
4
5
6
7
7a
8
9
II



Schroeder phot.

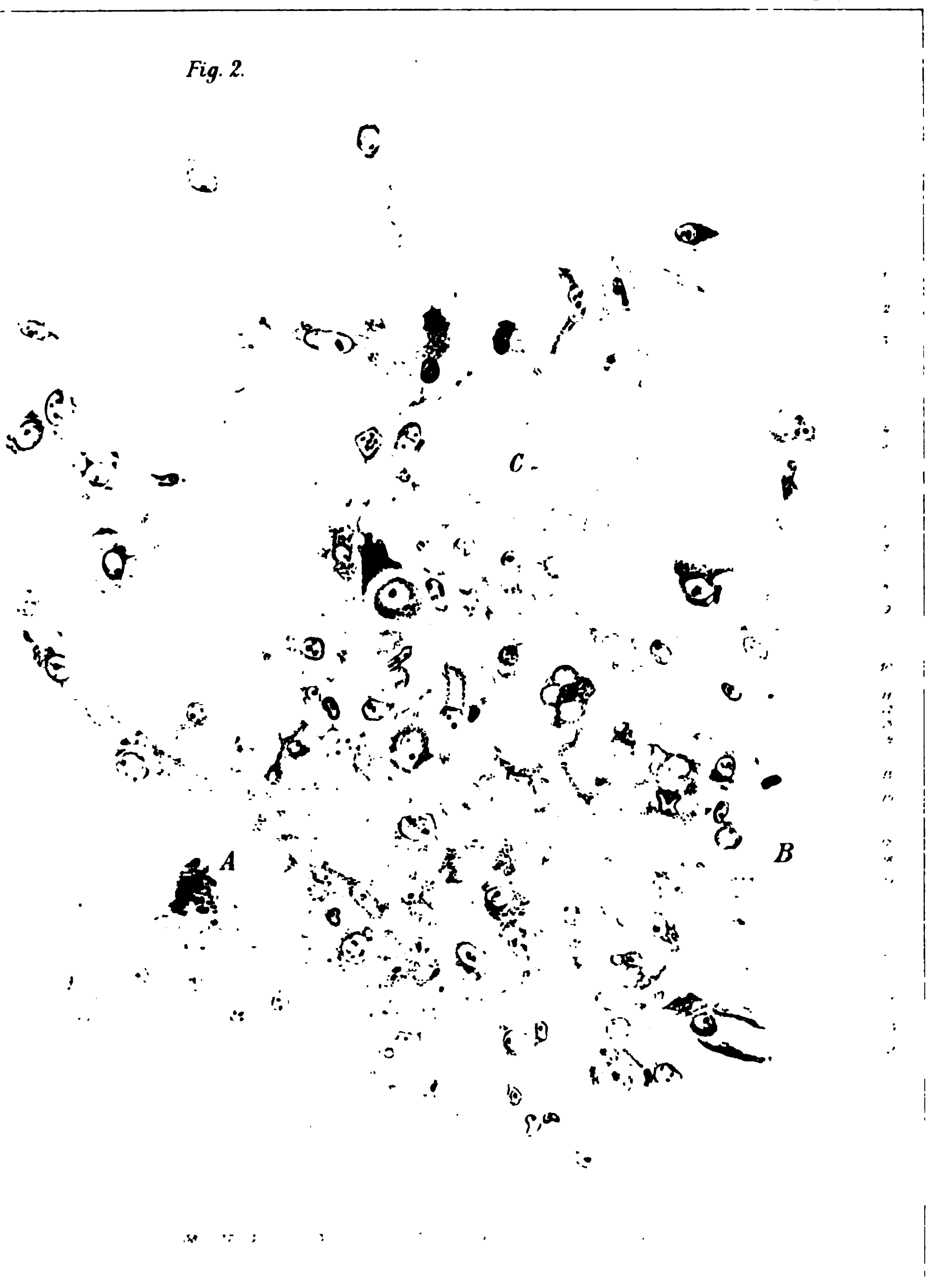


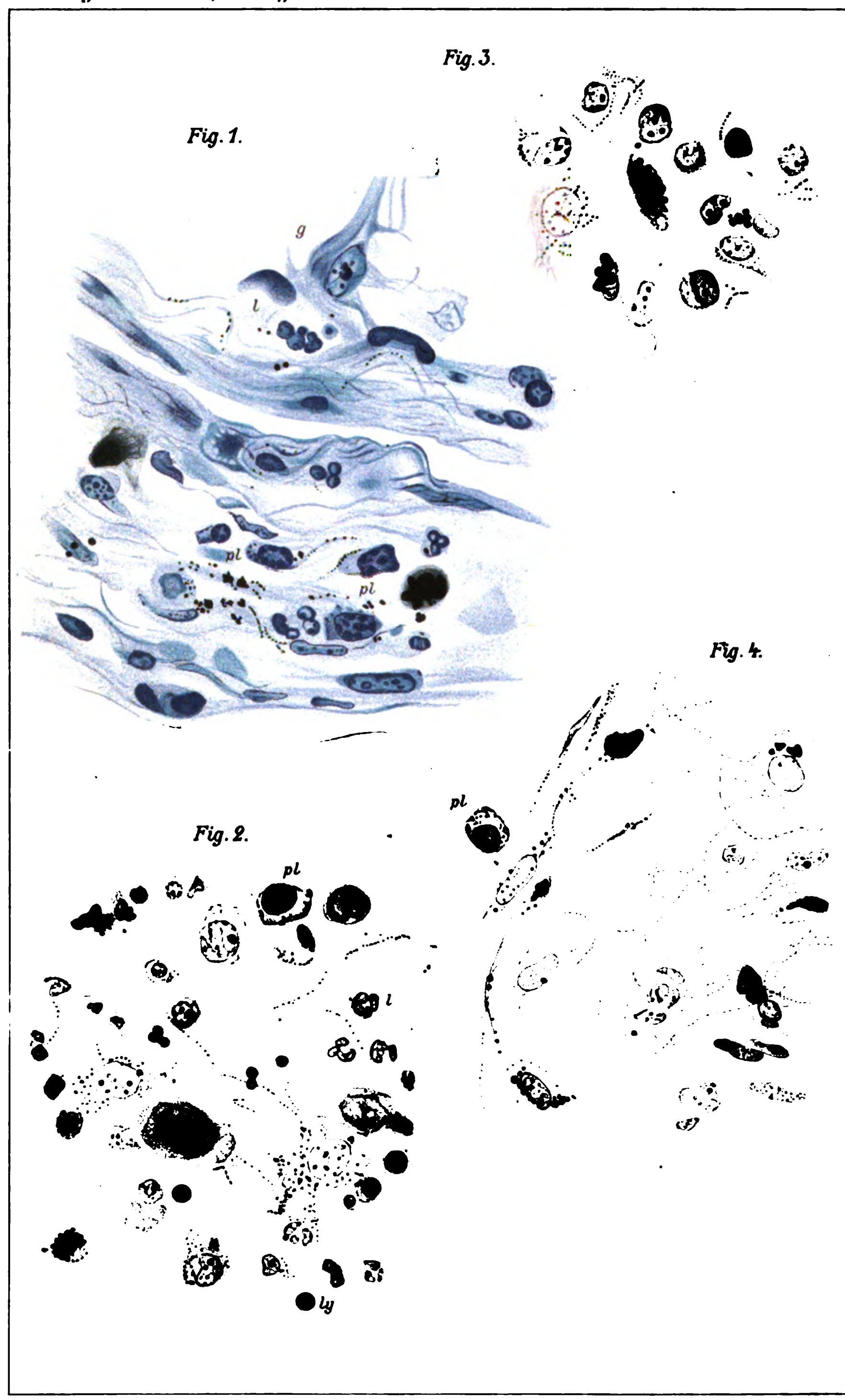
Fischer in Jena. Lichtdruck von J. B. Obernetter, München.



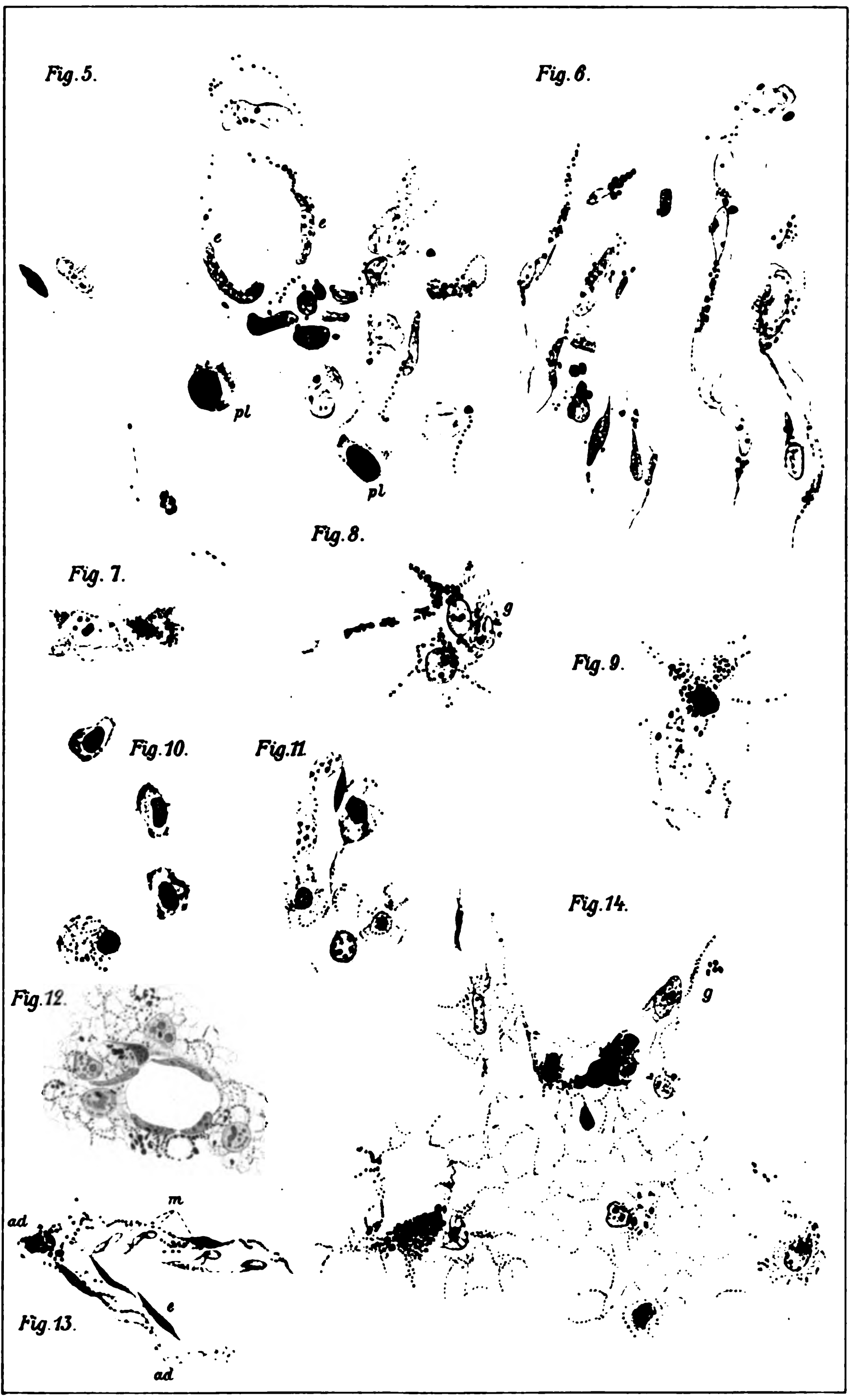
Schroeder gez.

Verl. v. Gusta

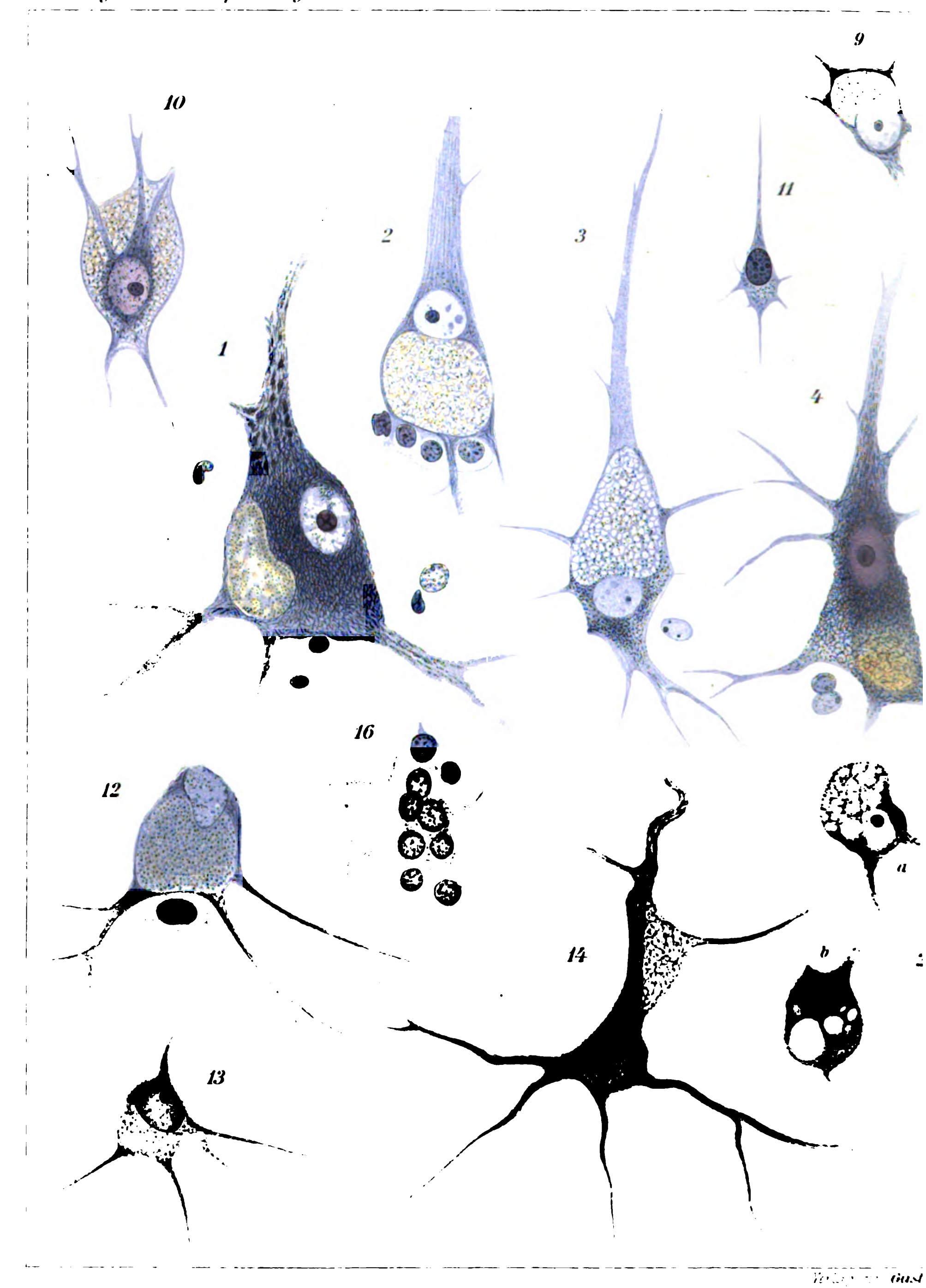

Fig. 2.
C
A
B

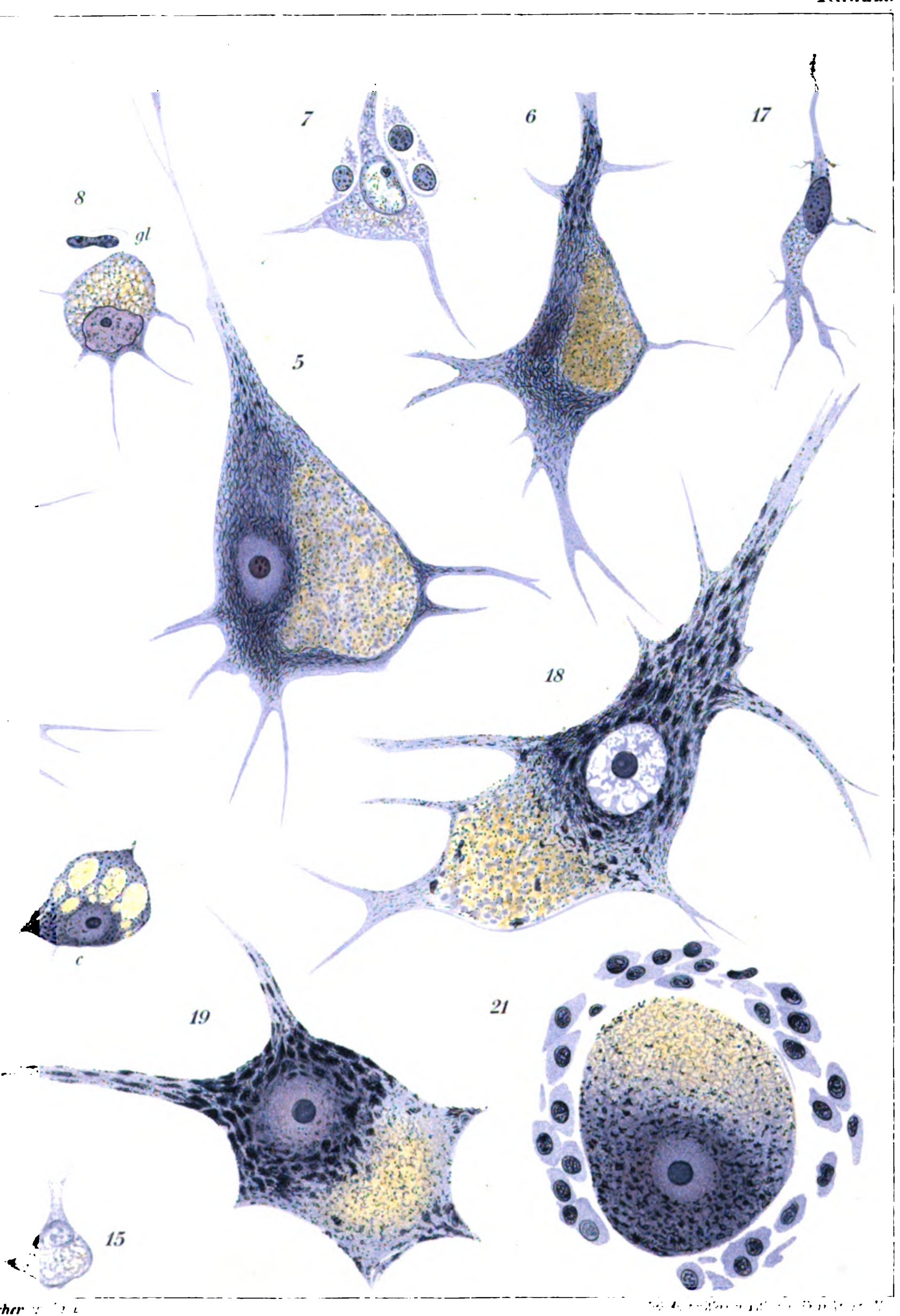


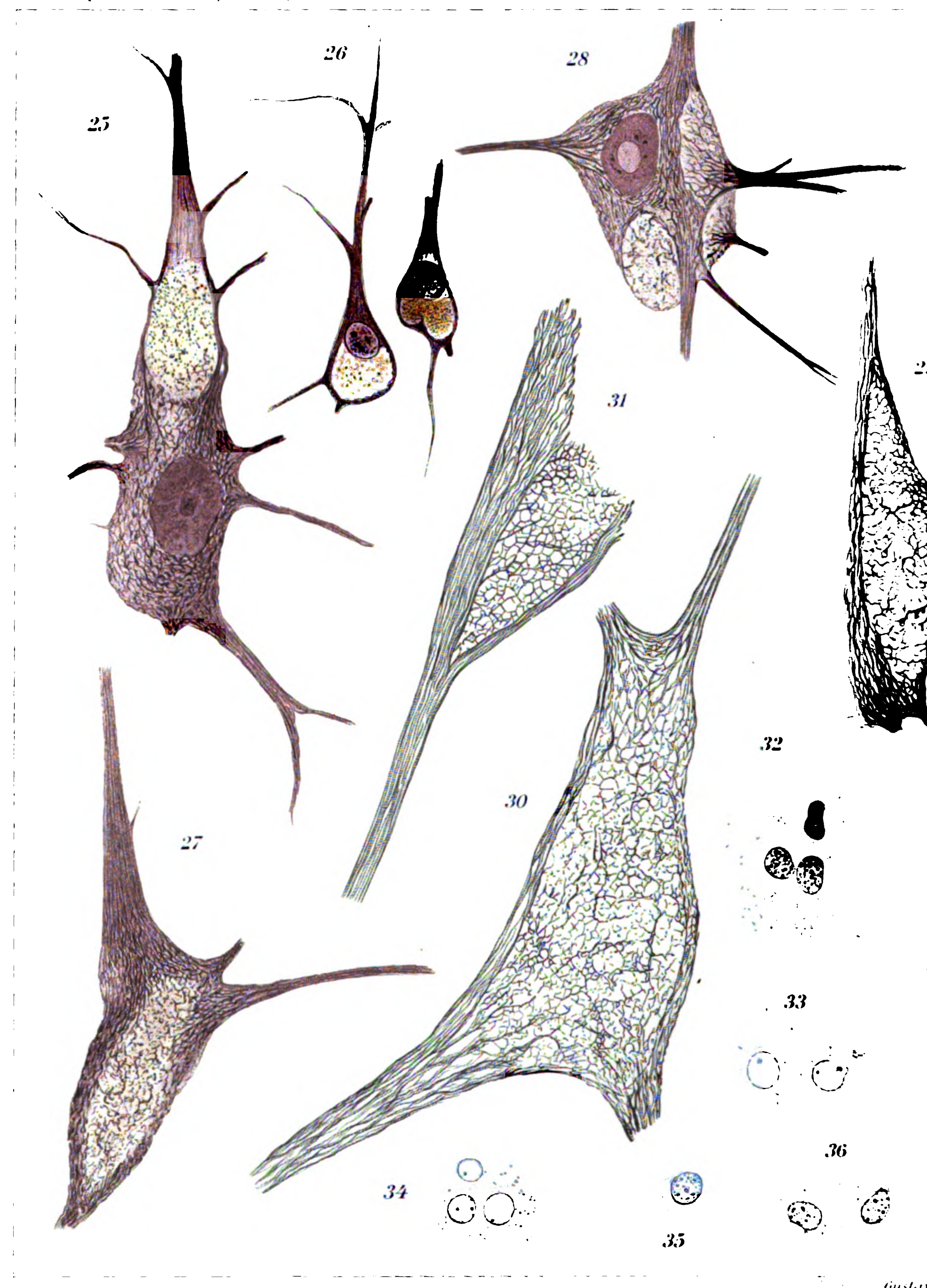
Forster gez. Verlag von Gustav Fischer in Jena. Lith. Anst. v. Johannes Arndt, Jena.

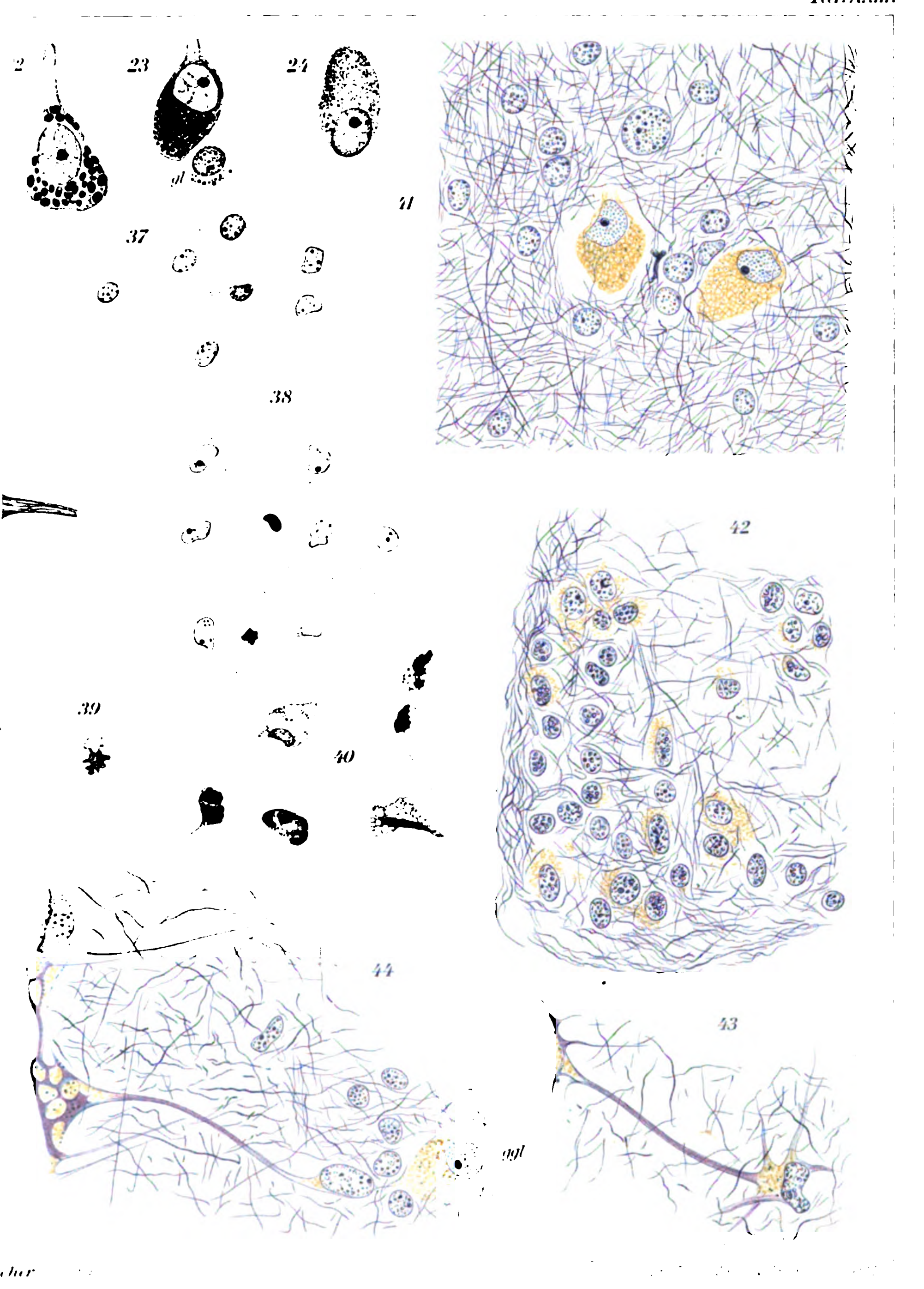


Forster gez. Verlag von Gustav Fischer in Jena. Lith. Anst. v. Johannes Arndt, Jena.

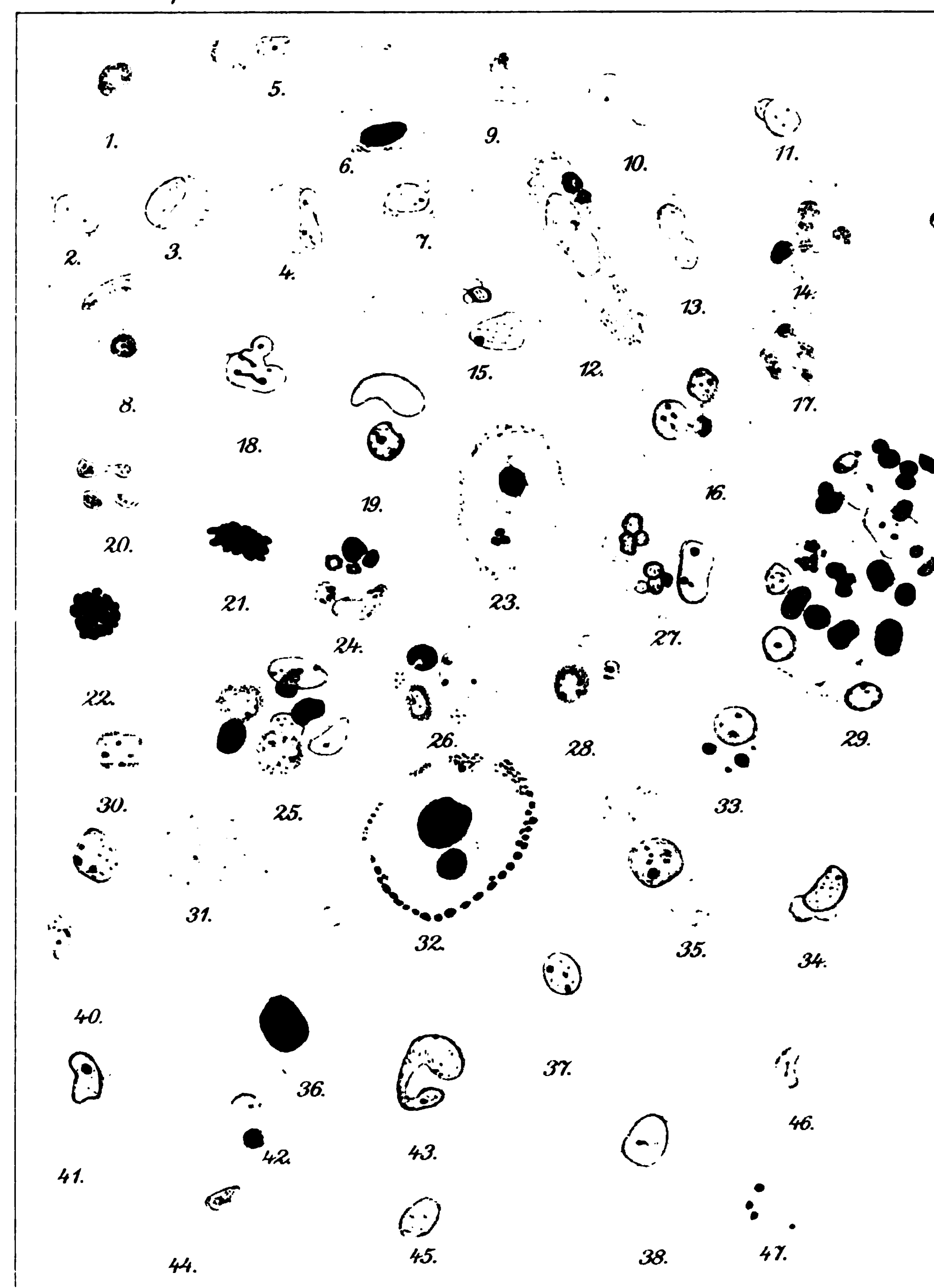

10
9
2
3
11
1
4
16
12
a
14
b
13


8
gl
7
6
17
5
18
c
19
21
15


25
26
28
31
30
27
32
33
36
34
35
K



2
23
24
gl
41
37
38
39
40
42
44
43
ggl



Ranke gez.

Verlag v Gustav

l.

39.

fbl.

54.

l.

l.

l.

l.

l.

lk.

l.

fbl.

53.

48.

50.

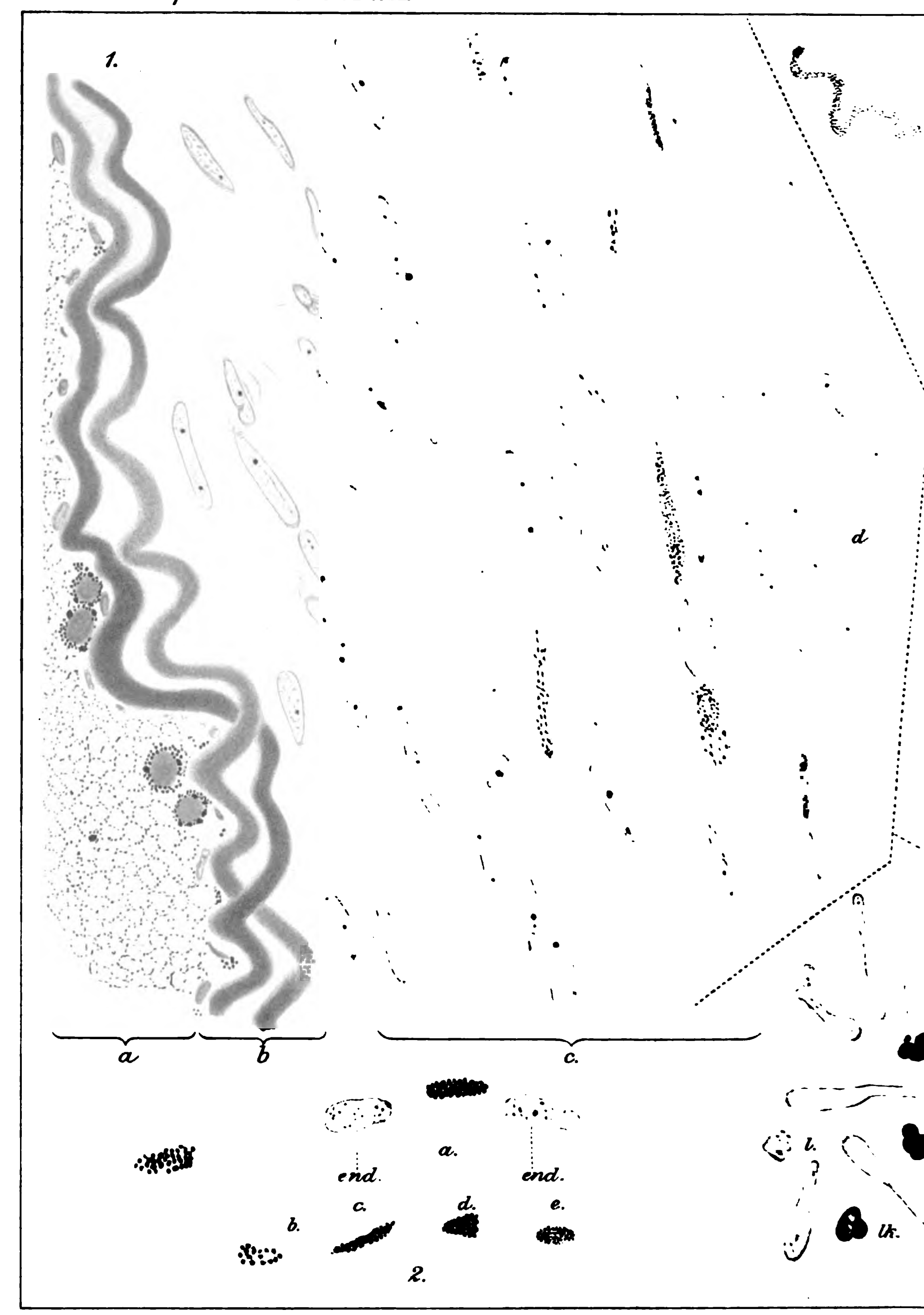
49.

51.

52.

scher, Jena

Lith Anst v K. Wesser, Jena



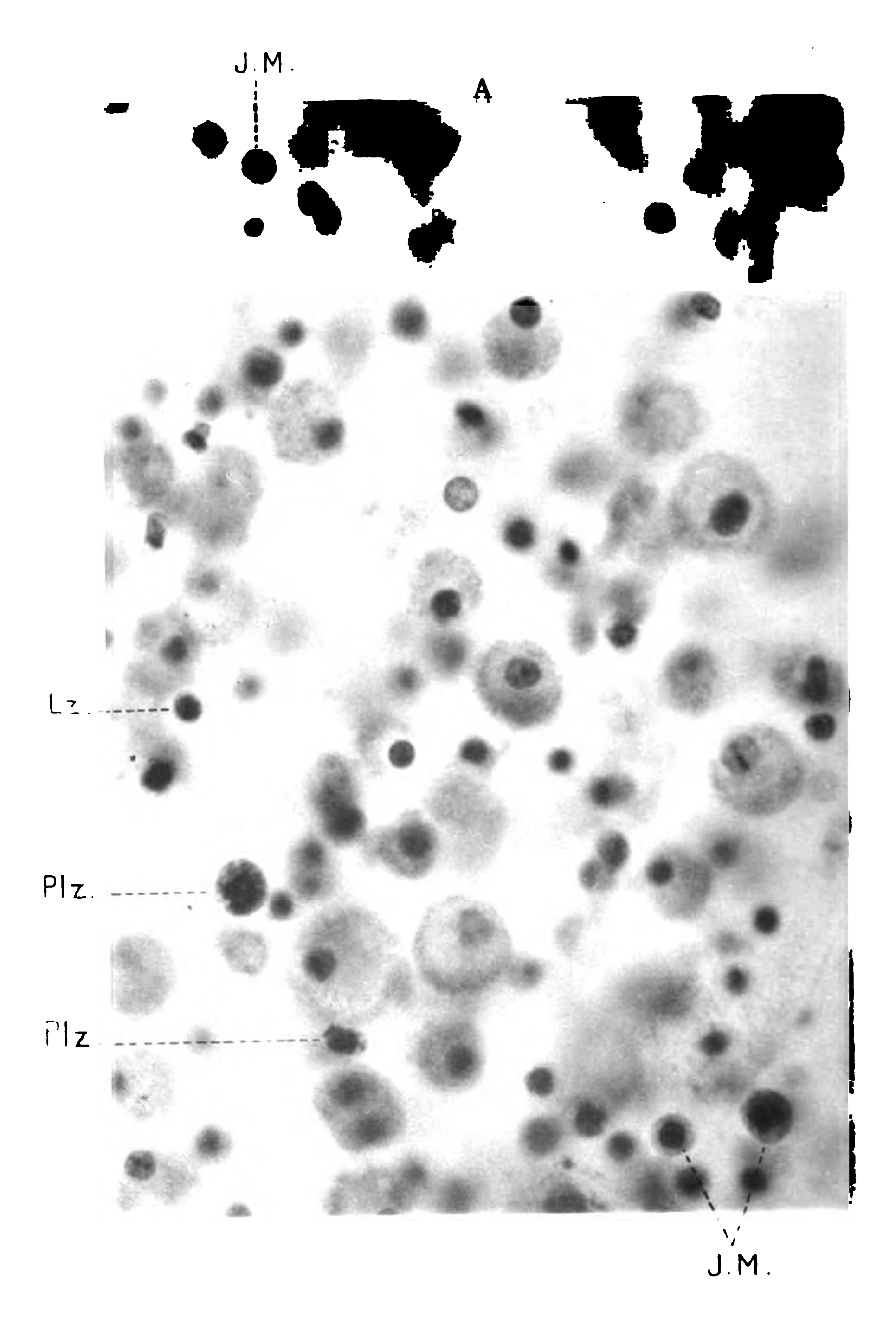
Ranke gez.

Verlag v. Gust



Lith. Anst. v. K. Wesser, Jena.

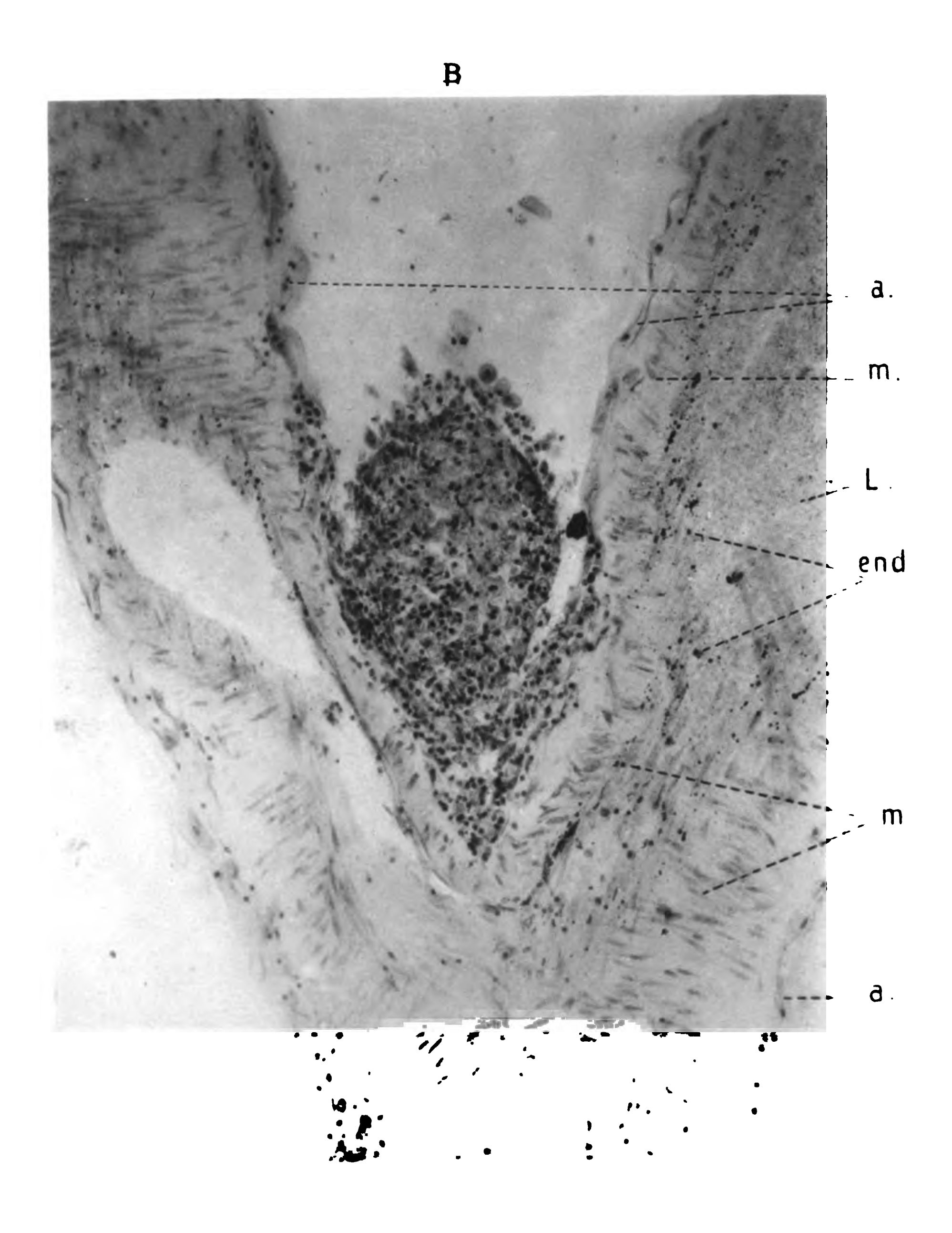
ischer, Jena.



Nissl phot.

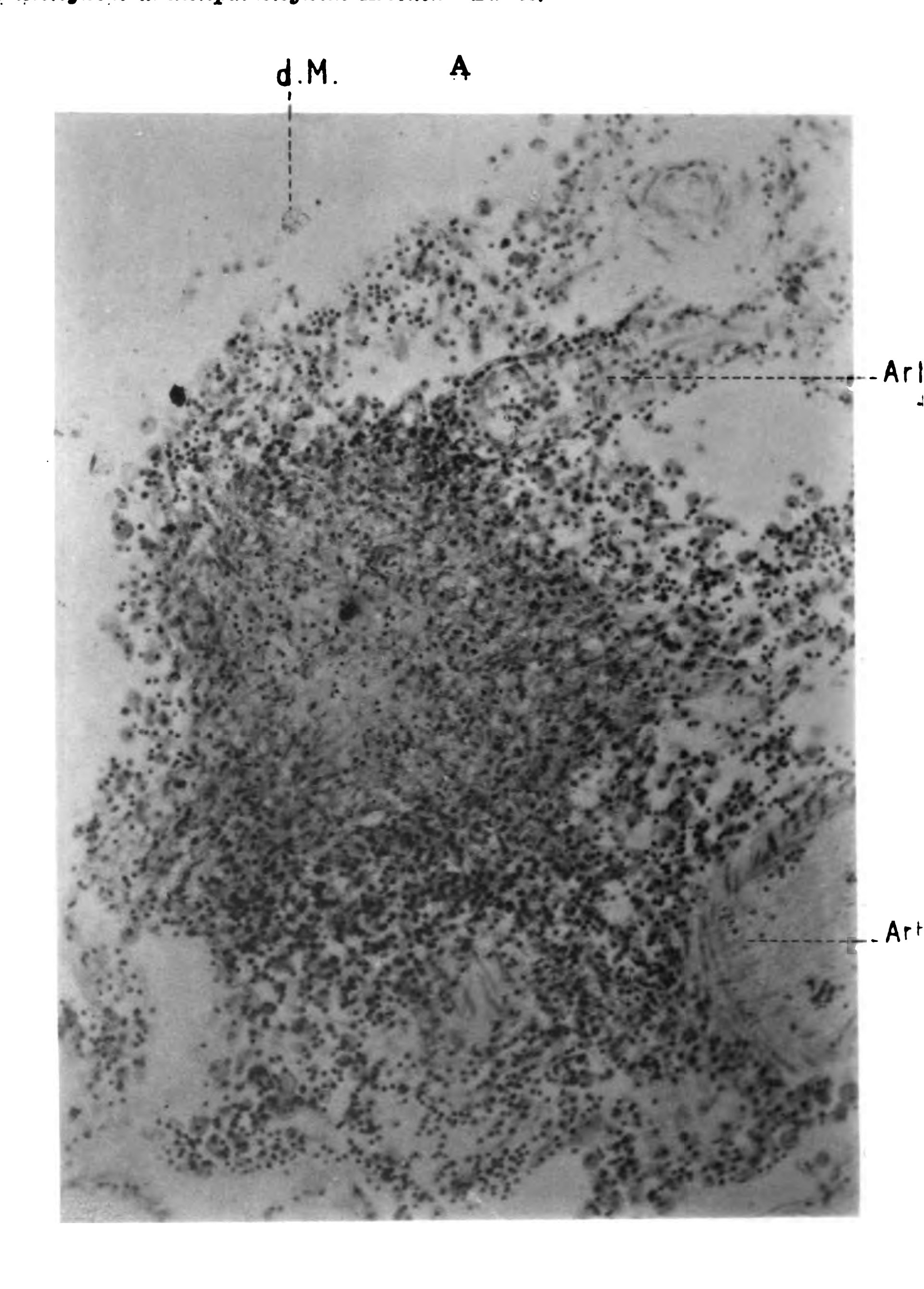
Verlag von Gust

B



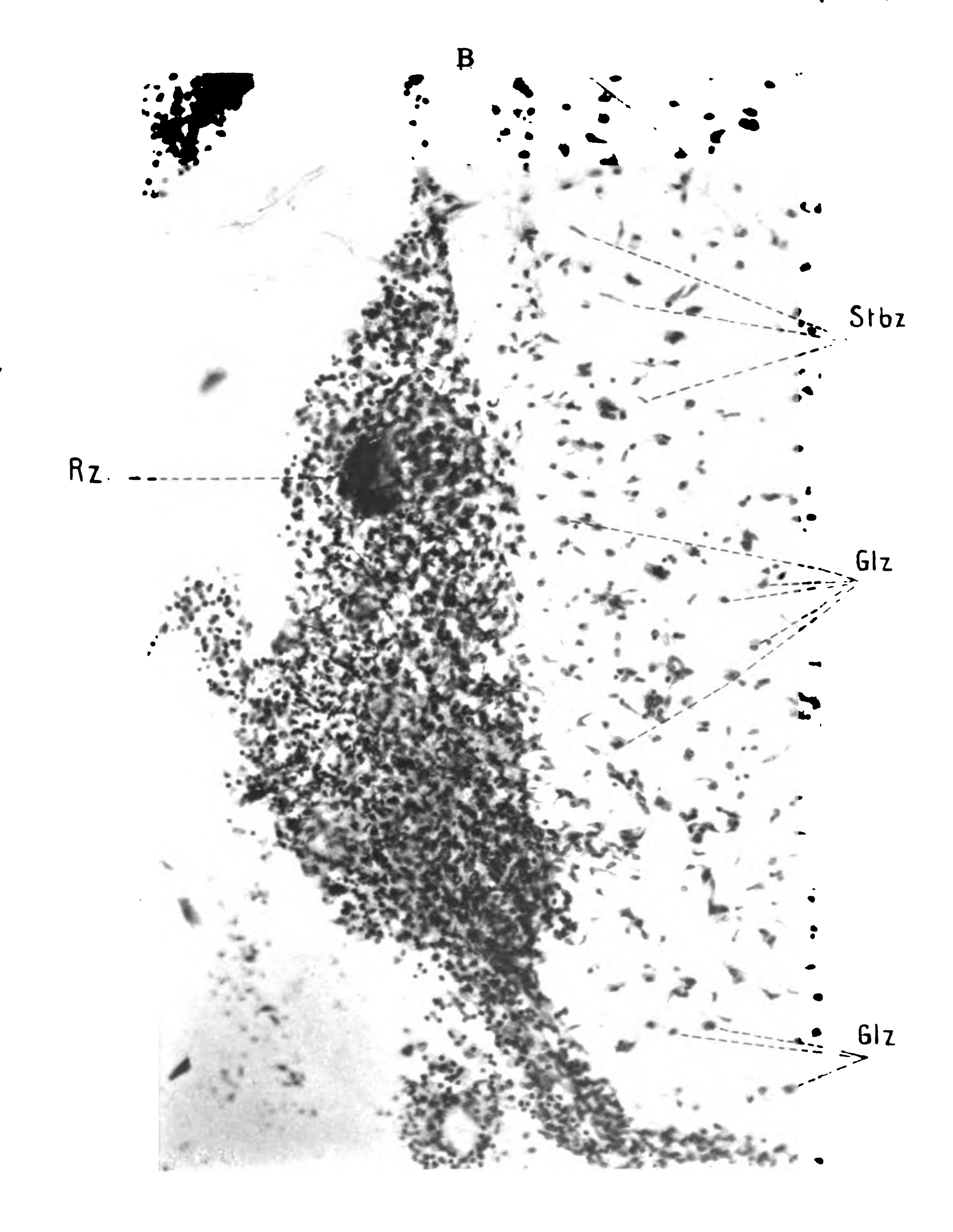
Fischer in Jena.

Lichtdruck von J. B. Obernetter, München.



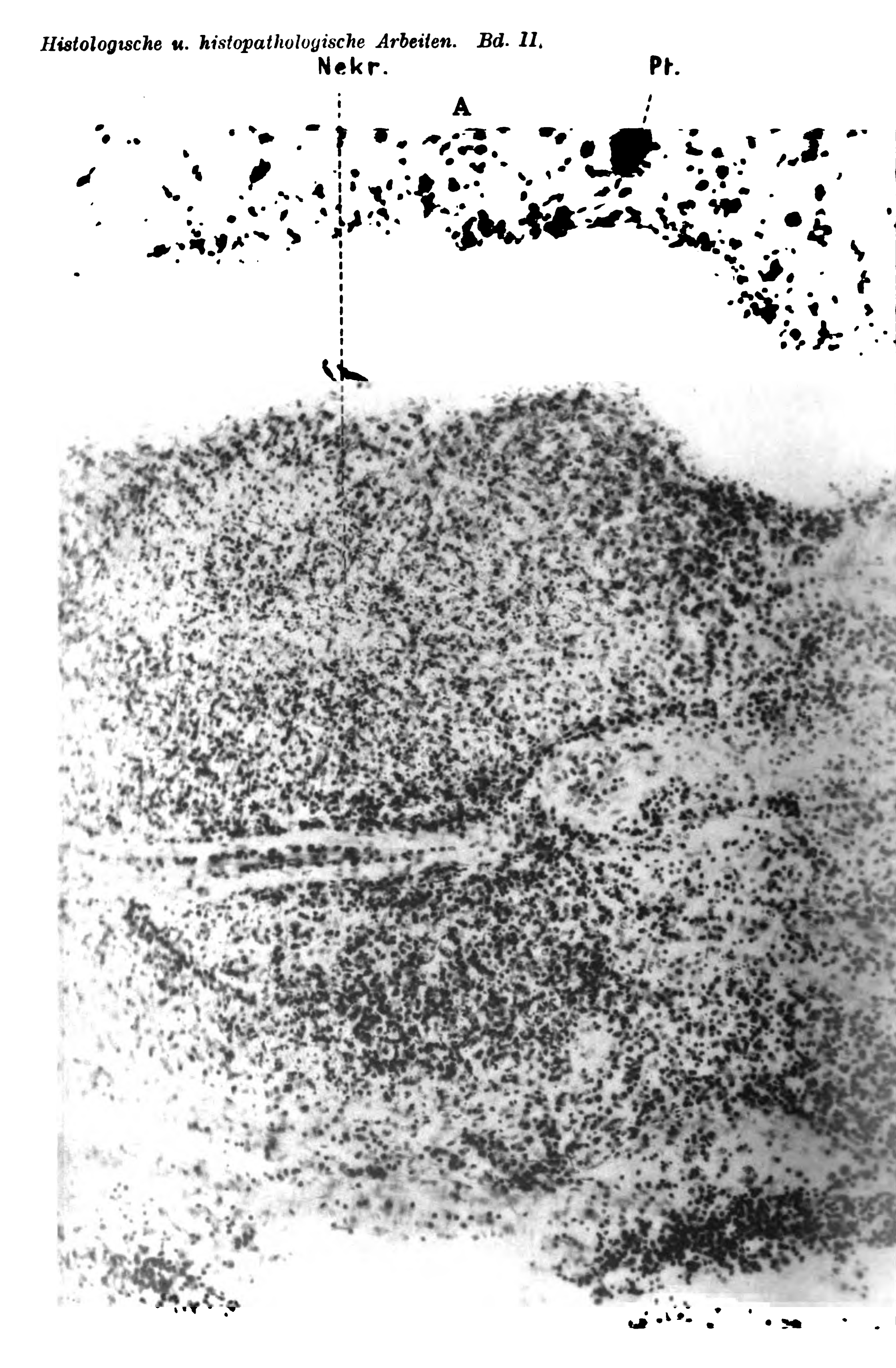
Nissl phot.

Verlag von Gust



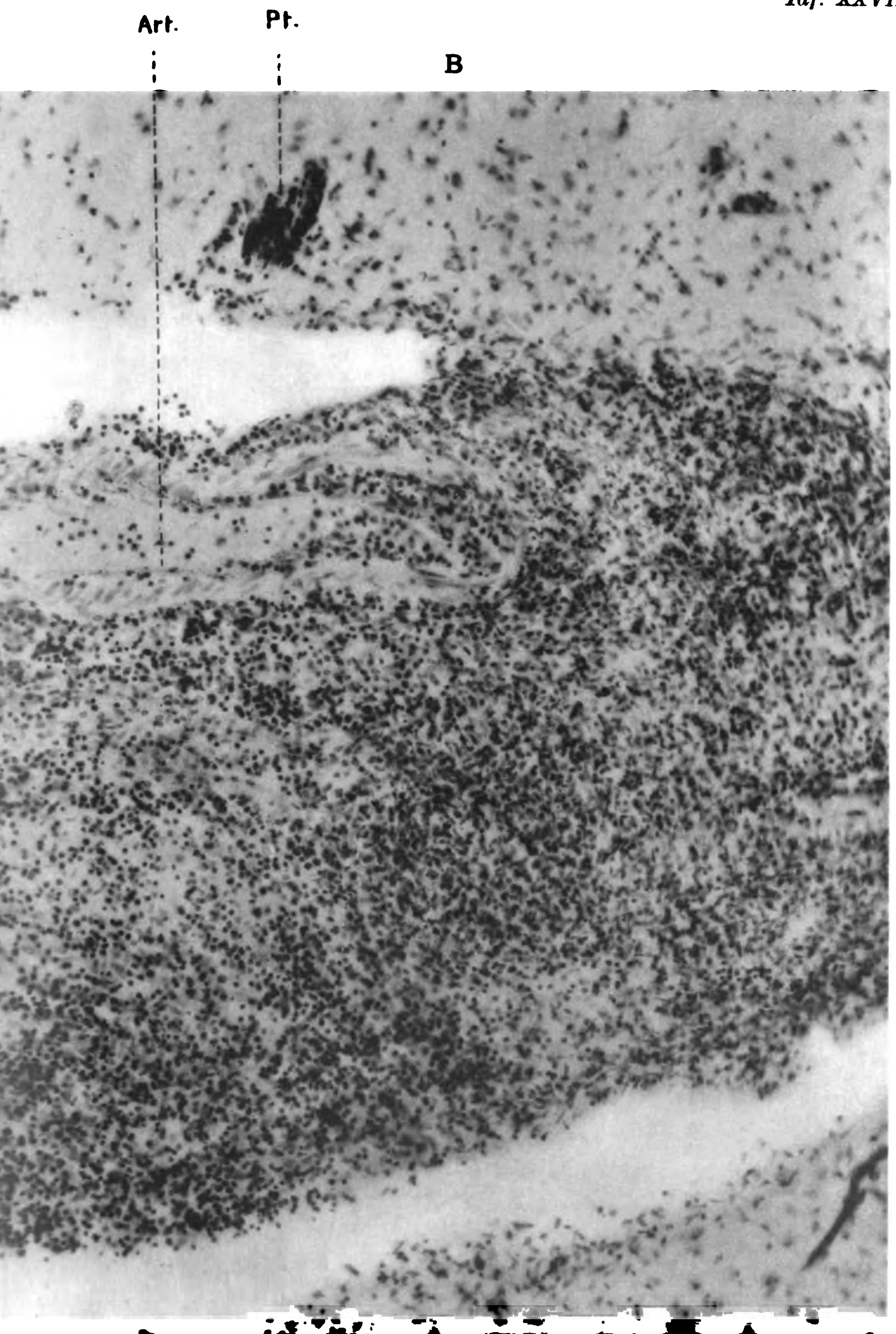
...av *Fischer in Jena.*

Lichtdruck von J. B. Obernetter, München.

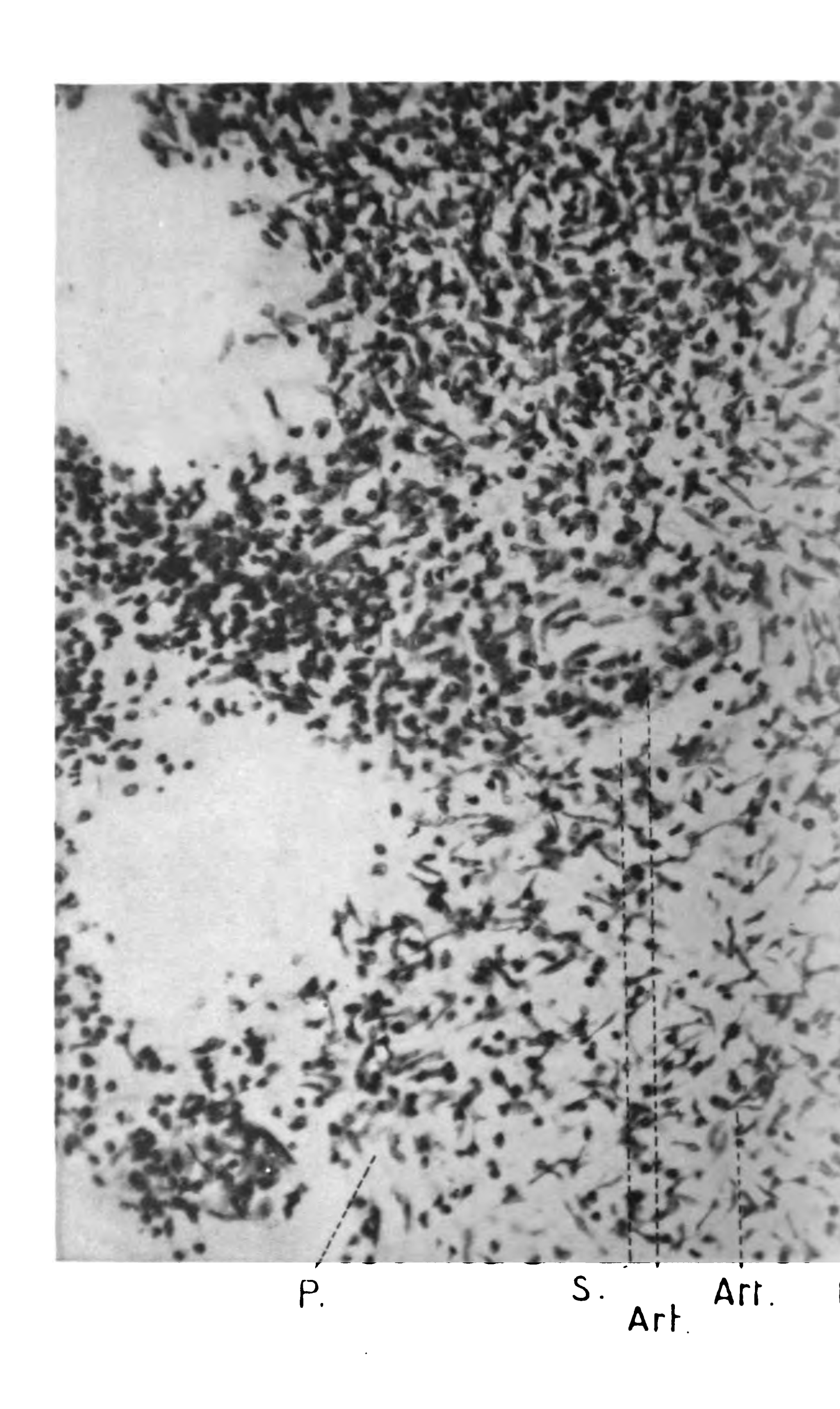


Nissl phot.

Verlag von Gusta

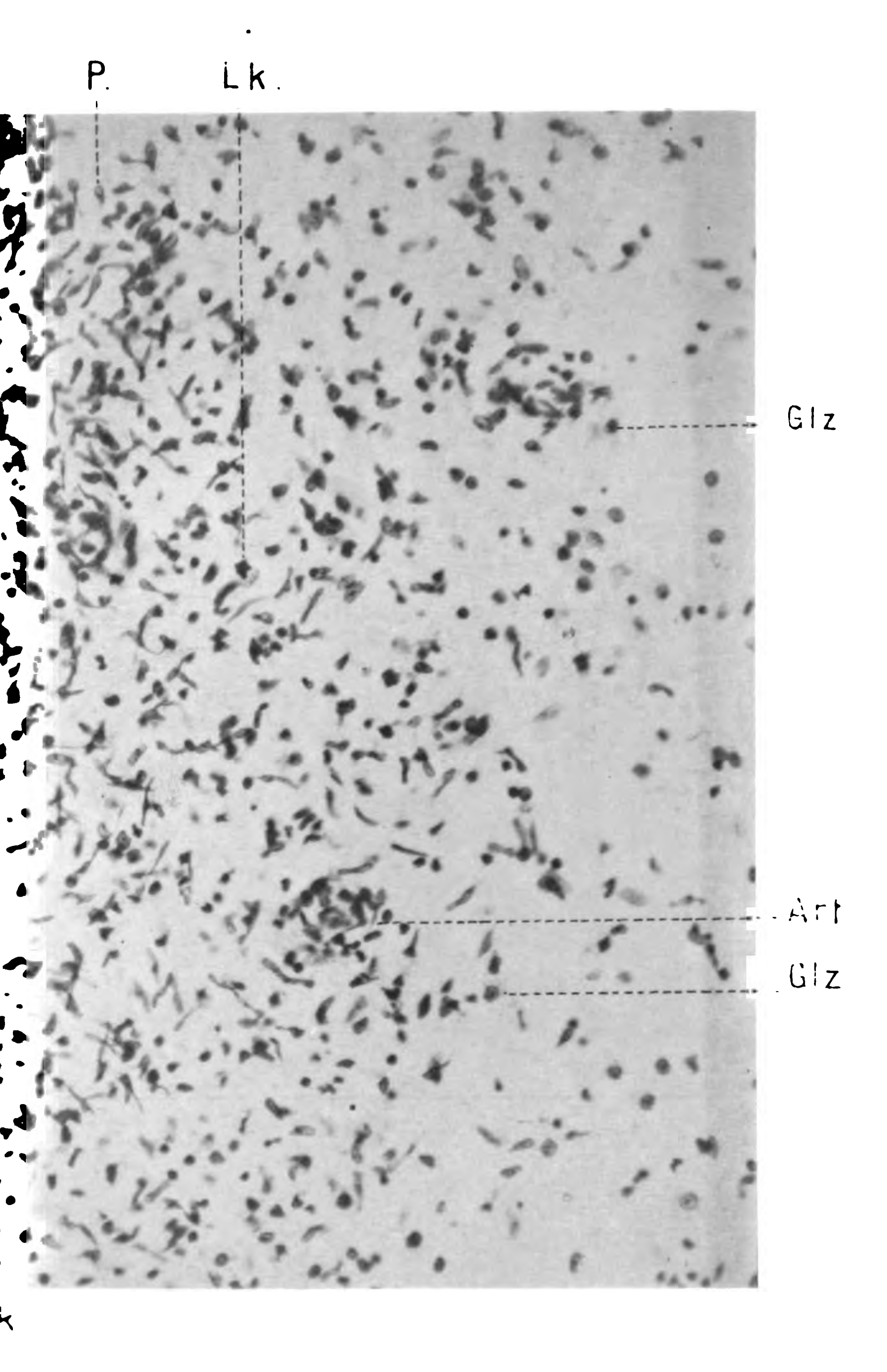


Fischer in Jena. Lichtdruck von J. B. Obernetter, München.



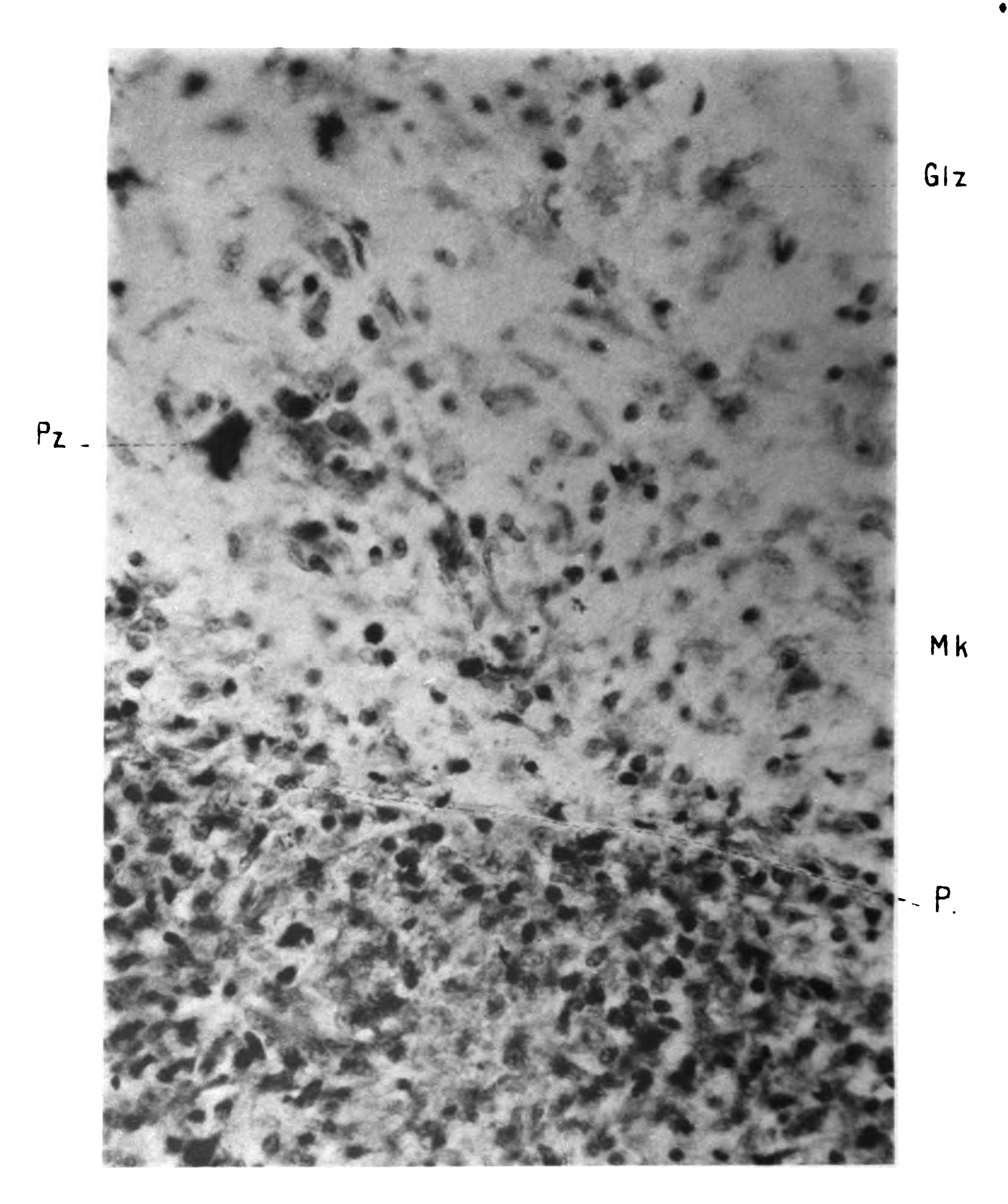
Nissl phot.

Verlag von Gust



v Fischer in Jena. Lichtdruck von J. B. Obernetter, München.

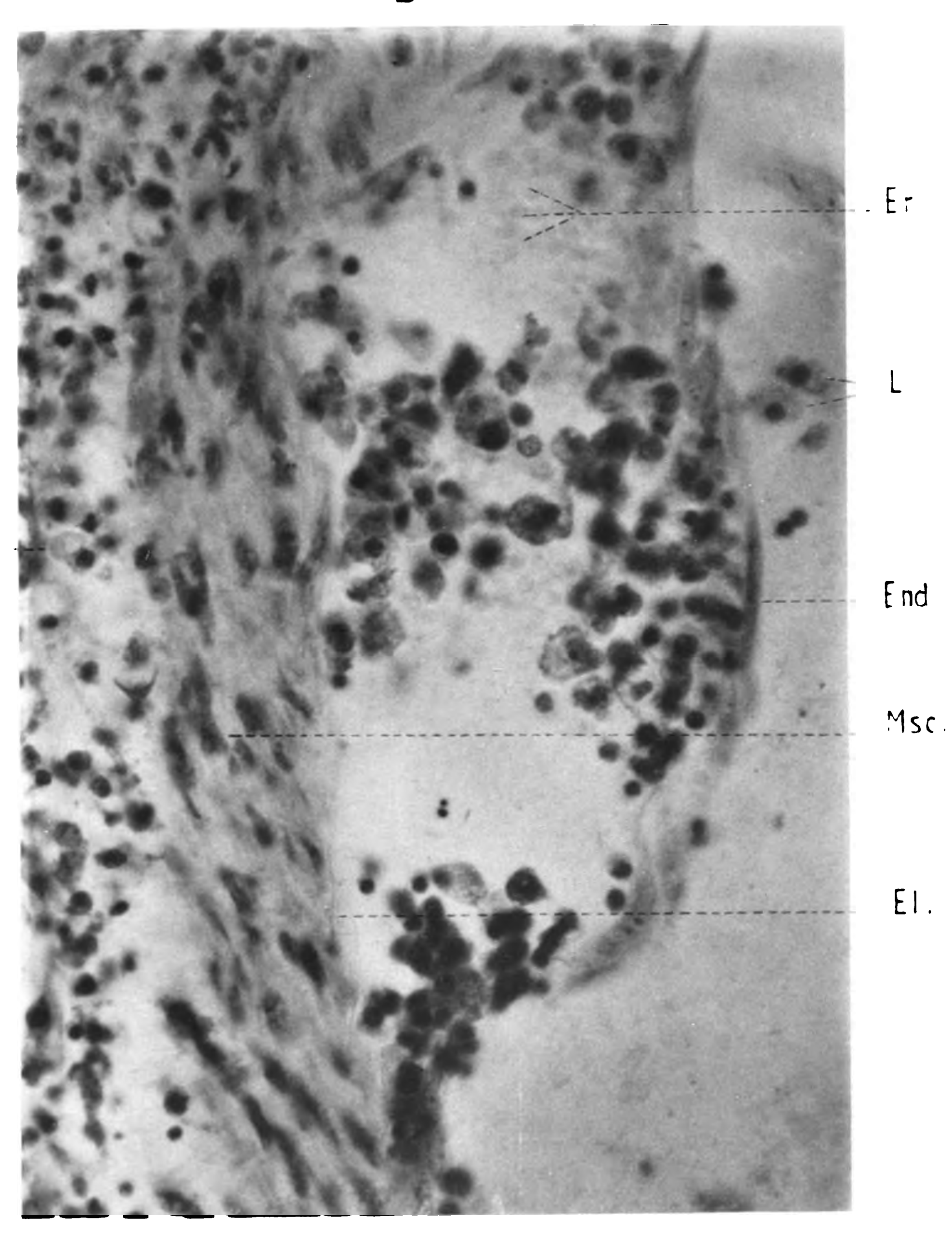
A



Nissl phot.

Verlag von Gusta

B

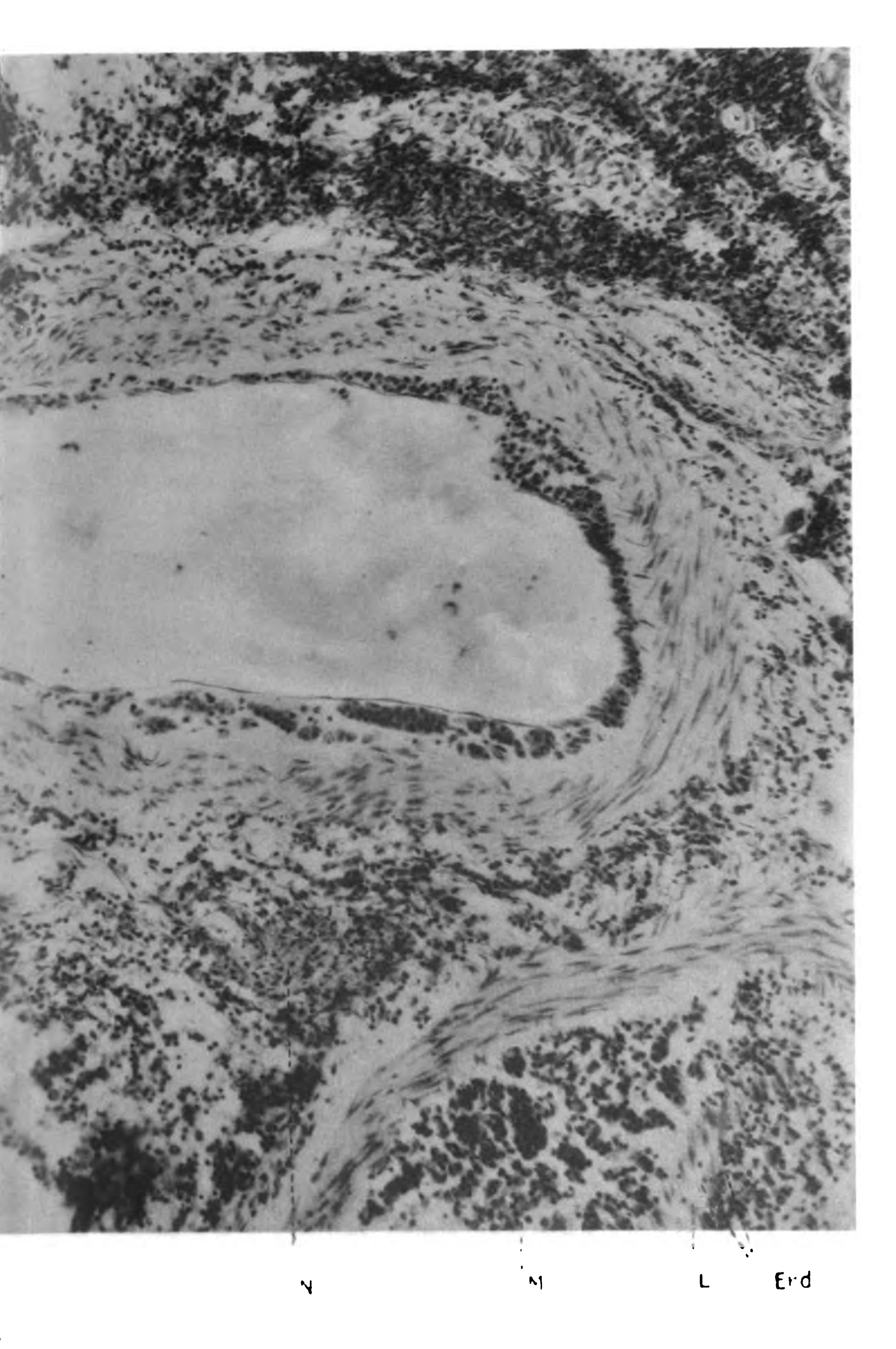


Fischer in Jena.
Lichtdruck von J. B. Obernetter, München.

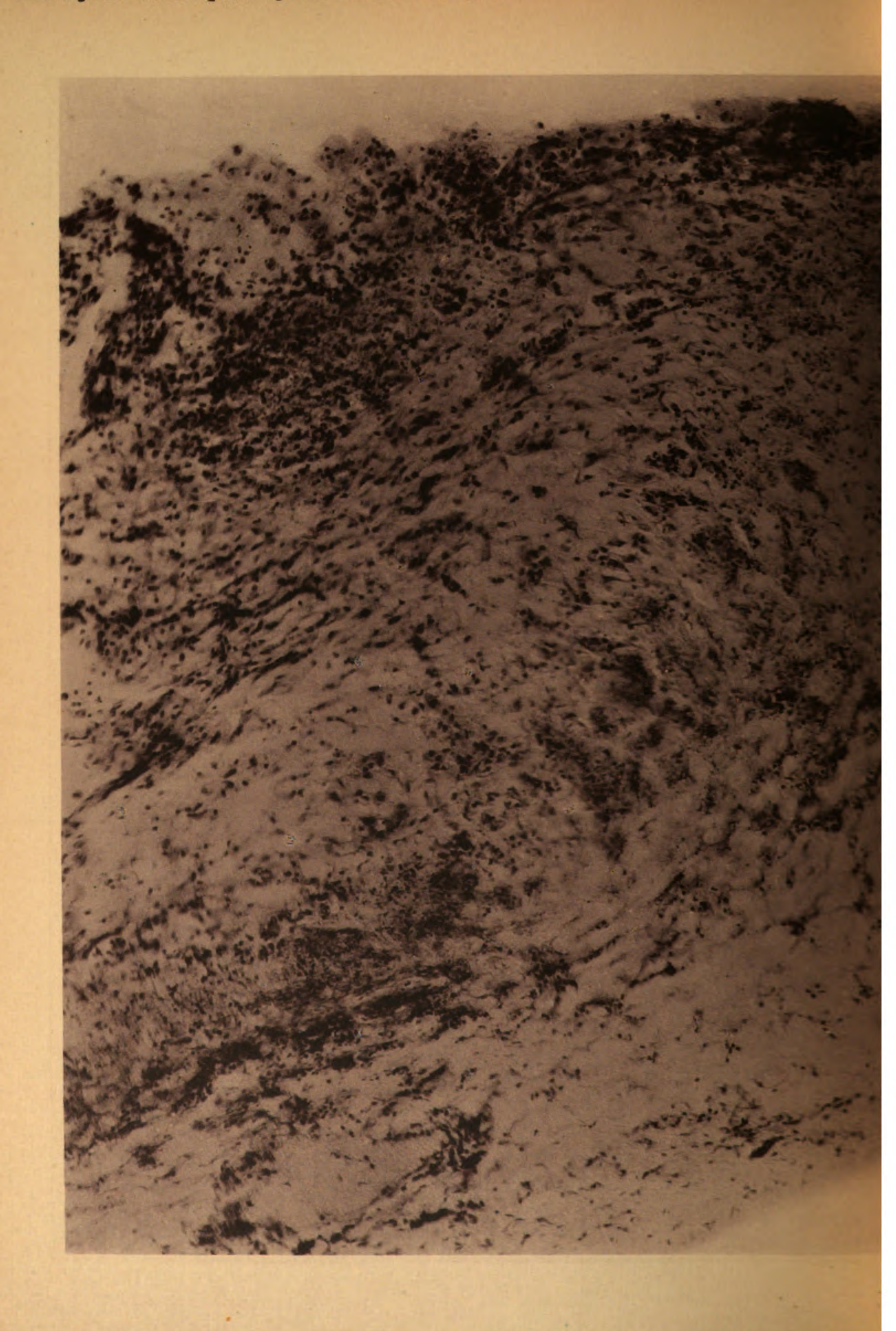


Nissl phot.

Verlag von Gust

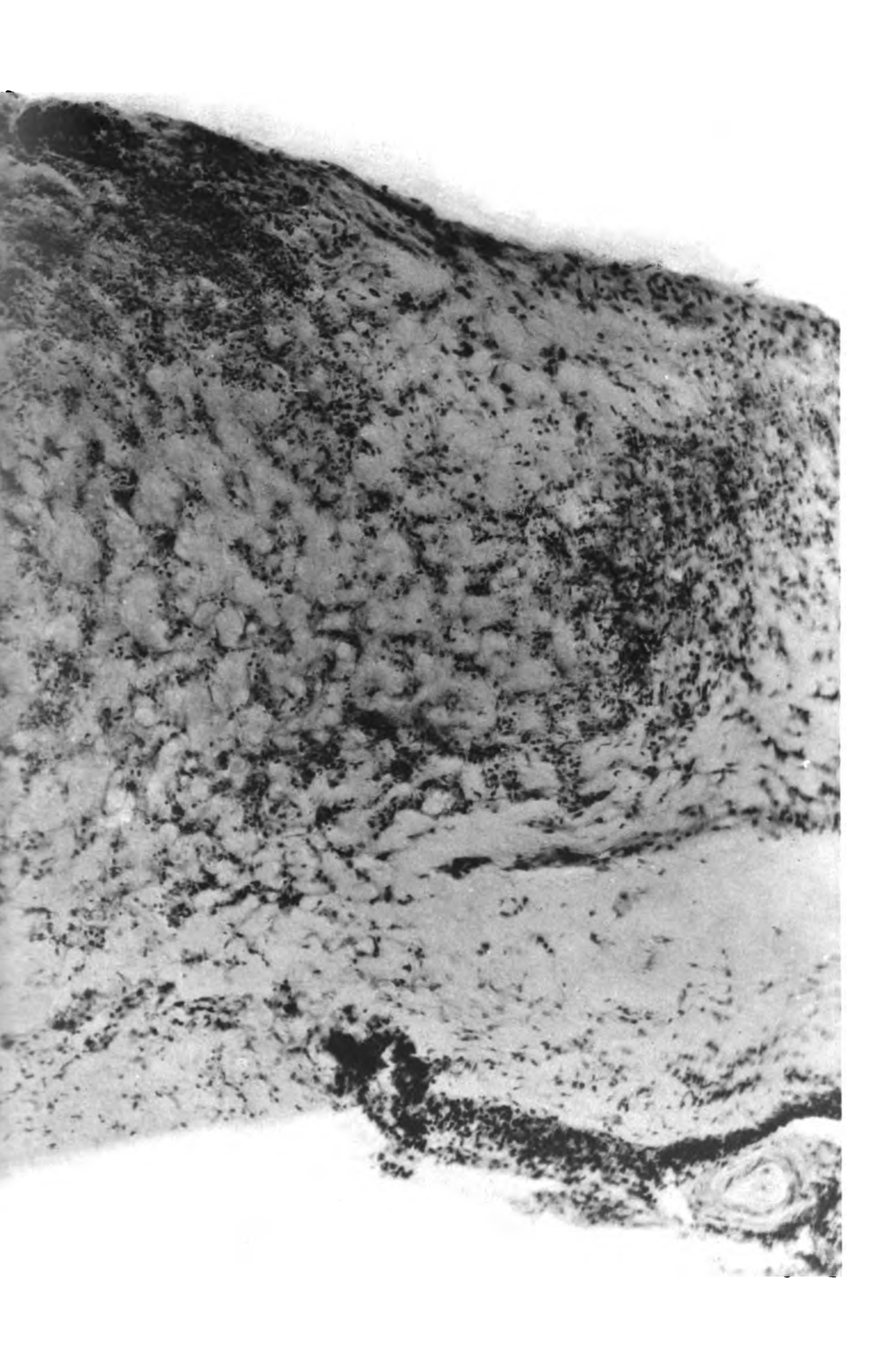


Fischer in Jena.
Lichtdruck von J. B. Obernetter, München.

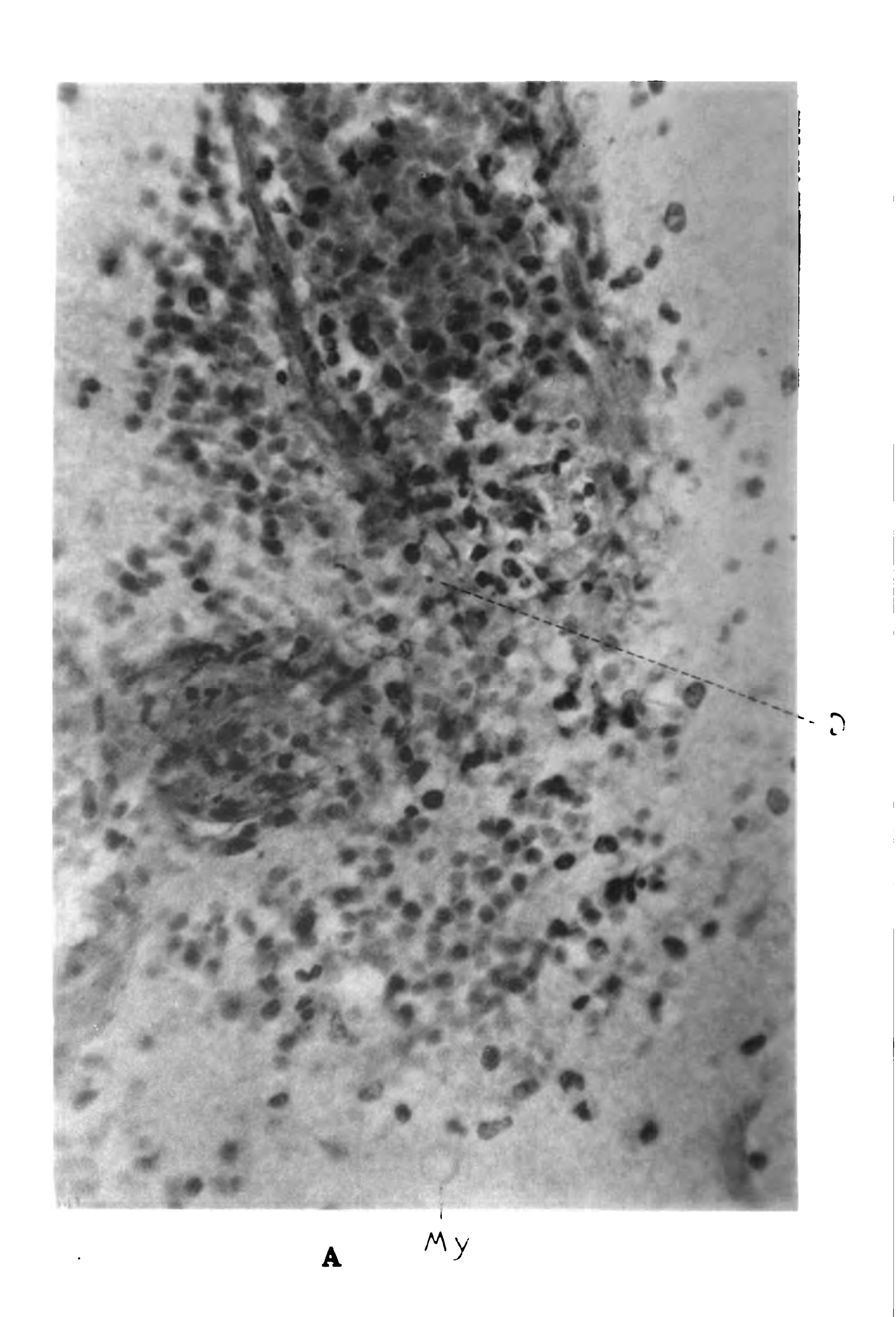


Nissl phot.

Verlag von Gus



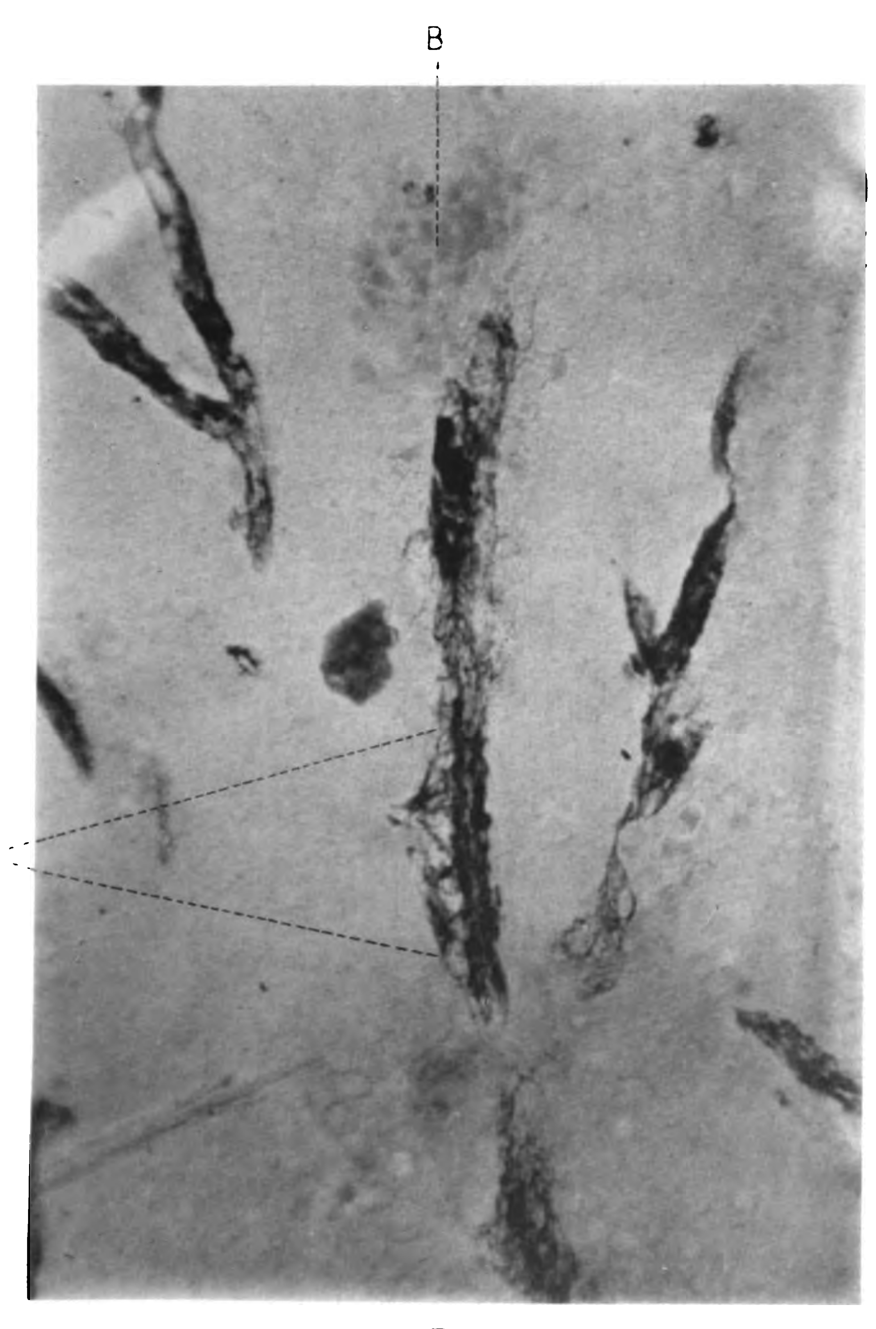
Fischer in Jena. Lichtdruck von J. B. Obernetter, München.



A

Nissl phot.

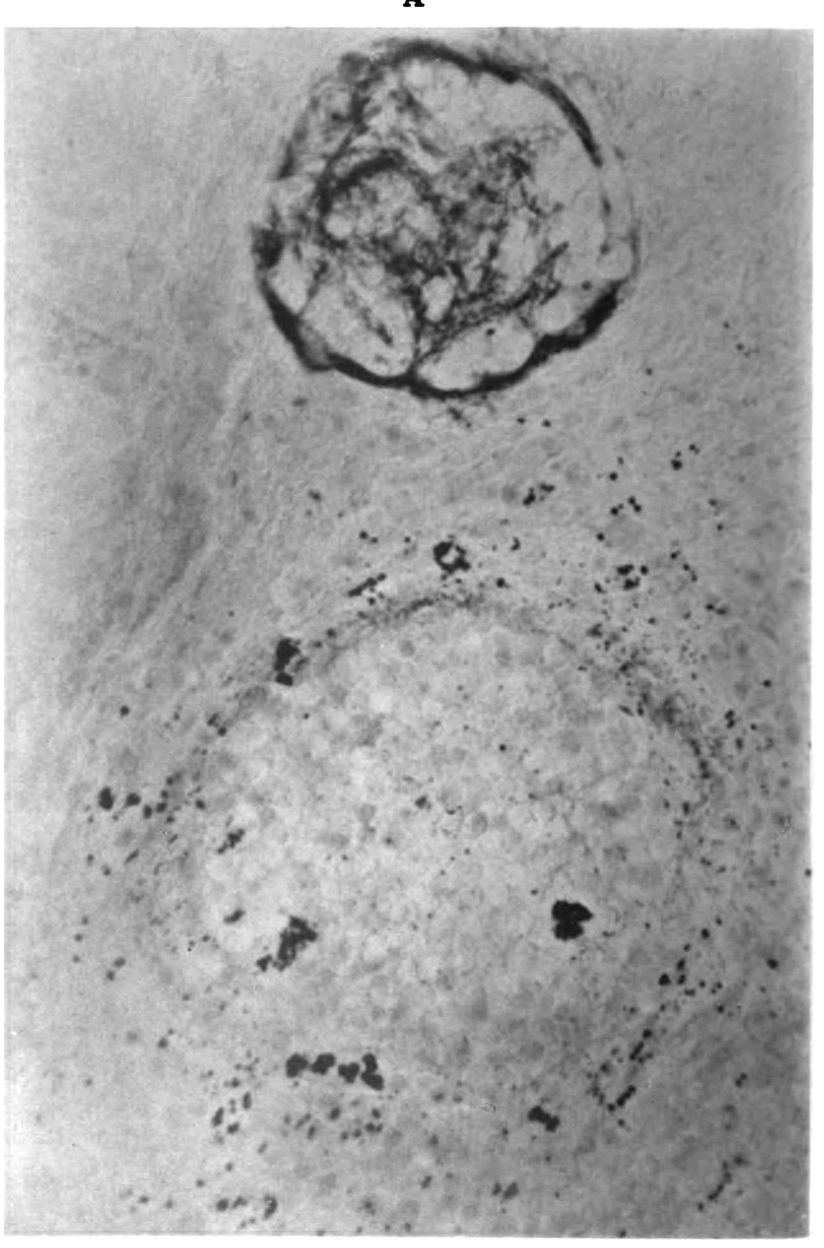
Verlag von G



B

ischer in Jena. Lichtdruck von J. B. Obernetter, München.

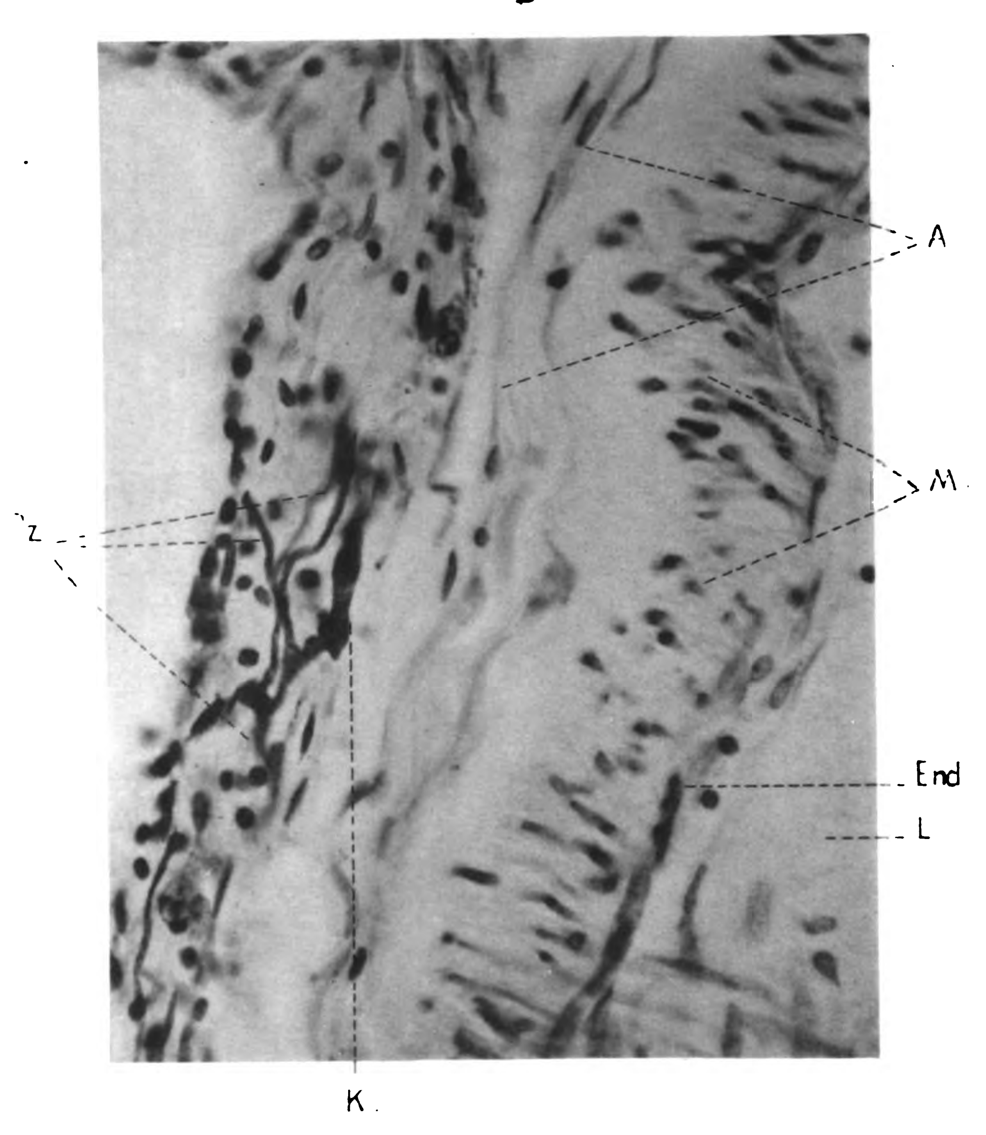
A



Nissl phot.

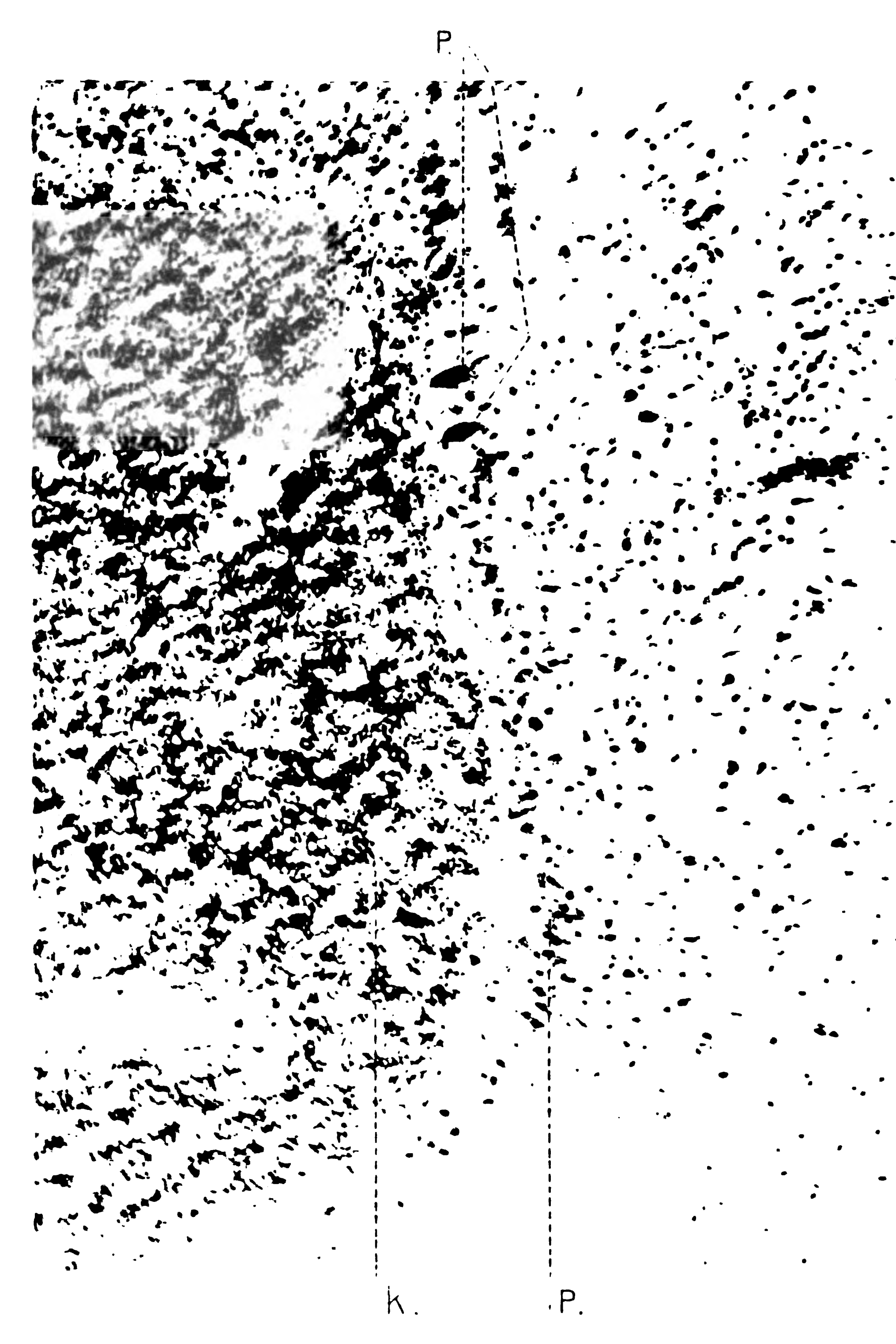
Verlag von Gust

B



Fischer in Jena.

Lichtdruck von J. B. Obernetter, München.



Nissl phot.

Verlag von Gustav



Fischer in Jena. Lichtdruck von J. B. Obernetter, München.



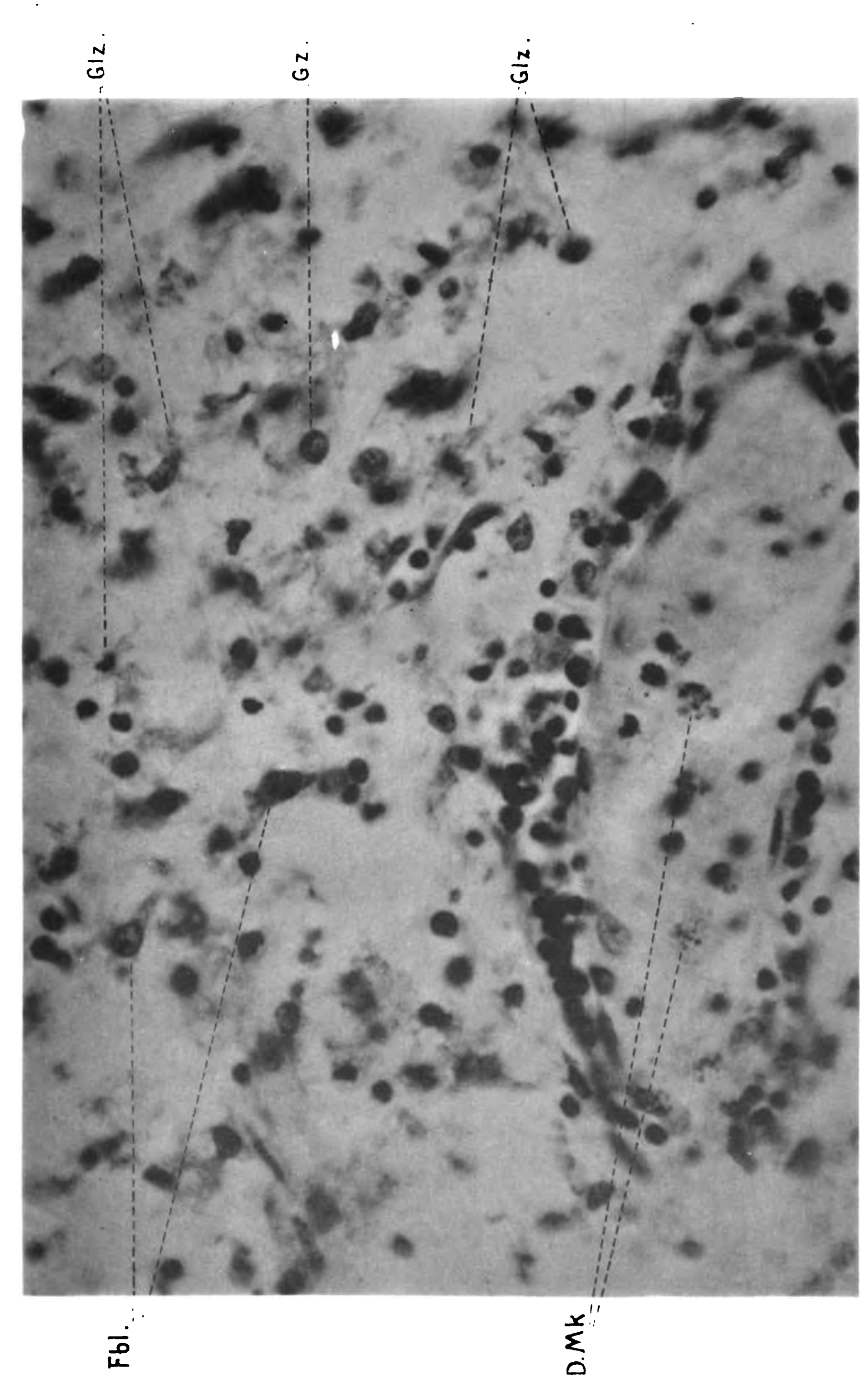
Nissl phot.

Verlag von Gust



Fischer in Jena.

Lichtdruck von J. B. Obernetter, München.



Nissl phot.

Lichtdruck von J. B. Obernetter, München.

Verlag von Gustav Fischer in Jena.


Digitized by Google




UNIVERSITY OF MICHIGAN
3 9015 06856 4361

